

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Nouvelles techniques d'investigation de la latéralisation du langage à l'aide de
l'électrophysiologie et de l'imagerie optique**

par
Anne Gallagher

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
En vue de l'obtention du grade de Philosophia Doctor (Ph.D.)
en psychologie
option neuropsychologie clinique

Mai 2008

© Gallagher, 2008



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :
**Nouvelles techniques d'investigation de la latéralisation du langage à l'aide de
l'électrophysiologie et de l'imagerie optique**

Présentée par
Anne Gallagher

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Yves Joanette, Président – rapporteur

Maryse Lassonde, Directrice de recherche

Renée Béland, Co-directrice de recherche

Fabrice Wallois, Examineur externe

Michel Vannasse, Examineur interne

Représentant du doyen de la FES

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Le test à l'amobarbital intracarotidien (TAI) est la technique généralement utilisée lors de l'évaluation préchirurgicale de la latéralisation du langage chez des patients souffrant d'épilepsie. Cette technique comporte toutefois d'importantes limites, entre autres son caractère invasif et traumatisant, spécialement auprès de la population pédiatrique. Afin de pallier à ces limites, diverses techniques, telle l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), ont été utilisées à titre d'alternative non invasive au TAI. Cependant, ces méthodes comportent également des désavantages limitant leur utilisation auprès de jeunes enfants et de populations présentant un retard intellectuel ou un trouble de comportement. Ainsi, le développement de nouvelles méthodes est primordial. Dans le cadre de la présente thèse, l'étude de potentiels évoqués (PE) enregistrés à l'aide de l'électrophysiologie à haute densité (EEG-HD) ainsi que la spectroscopie près du spectre de l'infrarouge (SPIR) ont été utilisées afin de développer des outils non invasifs de localisation des fonctions langagières accessibles aux jeunes patients.

Dans une première étude, les PE enregistrés par EEG-HD ont été utilisés auprès d'adultes neurologiquement sains afin d'investiguer la nature de la composante N400 en réponse à des stimuli verbaux et des stimuli non verbaux, et de spécifier les sources anatomiques de chacune des deux composantes mesurées, soit la « N400 verbale » et la « N400 non verbale ». Cette étude a montré que ces deux composantes sont des ondes distinctes provenant de régions cérébrales différentes : la « N400 verbale » est générée dans le gyrus temporal supérieur gauche, alors que la « N400 non verbale » provient des régions temporales droites. Cette étude préliminaire constitue un premier pas dans l'évaluation du potentiel de l'analyse de PE enregistrés par EEG-HD pour l'investigation de la latéralisation du langage.

Une deuxième étude a investigué le potentiel de la SPIR à évaluer la latéralisation du langage chez des adultes et des enfants neurologiquement sains ou souffrant d'épilepsie. Les résultats ont montré qu'une simple tâche de fluence verbale, administrée lors d'un enregistrement de SPIR, était suffisante pour engendrer des activations cérébrales claires dans les aires de langage chez tous les participants. De plus, une concordance parfaite a été obtenue entre les résultats de la SPIR et ceux du TAI et/ou de l'IRMf. Ainsi, la SPIR semble être une technique très prometteuse dans

l'évaluation de la latéralisation des aires langagières chez les patients souffrant d'épilepsie. Cette technique permet également de mettre en évidence chez certains patients des patrons de réorganisation fonctionnelle qui résultent probablement de leur trouble épileptique.

Dans une troisième étude, la SPIR a été utilisée afin d'évaluer la latéralisation du langage expressif et réceptif chez un jeune garçon présentant une épilepsie réfractaire chez qui le TAI et l'IRMf n'avaient pu fournir de résultats concluants. Dans cette étude de cas, la SPIR a révélé un langage expressif situé dans l'aire frontale gauche et un langage réceptif présentant un patron atypique d'activation cérébrale bilatérale. La SPIR s'est donc avérée efficace pour la localisation du langage expressif et réceptif chez ce jeune patient épileptique âgé de 9 ans.

Enfin, une quatrième et dernière étude avait comme objectifs de localiser les aires de langage chez un jeune patient de 10 ans candidat à une chirurgie de l'épilepsie. Elle avait également pour but d'investiguer le potentiel de la SPIR, utilisée simultanément avec l'électroencéphalographie (EEG), dans la localisation de la zone épileptogène. Les résultats ont montré clairement un langage expressif situé dans l'aire de Broca chez ce jeune patient. Pour ce qui est de la localisation de la zone épileptogène, les données enregistrées à l'aide de la SPIR ont démontré une activation cérébrale significative dans la région frontale droite lors de la présence d'activité épileptique simultanée à l'EEG. Une excellente concordance a été obtenue entre ces résultats et ceux observés à d'autres techniques d'imagerie fonctionnelle. Les résultats de cette étude de cas unique apportent des éléments positifs quant au potentiel de l'enregistrement simultané EEG-SPIR à localiser adéquatement et précisément la zone épileptogène chez un enfant.

De façon générale, cette thèse montre la possibilité d'utiliser l'EEG-HD et la SPIR afin d'étudier des processus langagiers et d'investiguer la latéralisation du langage. Ces techniques semblent adaptées et facilement utilisables auprès d'enfants et de patients qui présentent des troubles cognitifs ou comportementaux sévères. Bien que des études subséquentes soient nécessaires, ces thèmes de recherche sont prometteurs dans le développement d'outils cliniques de localisation du langage et de zones épileptogènes chez de jeunes patients souffrant d'épilepsie.

Mots clés : épilepsie, évaluation préchirurgicale, N400, incongruités verbales, sons de l'environnement, langage expressif, langage réceptif, zone épileptogène, potentiels évoqués (PE), spectroscopie près du spectre de l'infrarouge (SPIR).

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

The Intracarotid Amobarbital Test (IAT) still is the most widely used procedure for the pre-surgical evaluation of language lateralization in epileptic patients. However, this technique is invasive and traumatic, especially for children. Recently, imaging techniques such as fMRI, have been used as less, or non-invasive alternatives. However, these methods have their own limitations, which render their application difficult in paediatric populations and patients with important cognitive or behavioural problems. Thus, developing new alternative techniques for children is crucial. The present work intended to explore the applicability of evoked-related potentials (ERP) recorded using high density electrophysiology (HDE) and near infrared spectroscopy (NIRS) in the assessment of language lateralization in children and special populations.

In a first study, ERP recorded using HDE were used in healthy adults to elicit a N400 in response to verbal and nonverbal stimuli and to identify the anatomical sources of both the “verbal N400” and the “nonverbal N400”. The results revealed that both deflections are distinct components induced by different cerebral areas. In fact, the “verbal N400” was found to be generated in the left superior temporal gyrus whereas the “nonverbal N400” originated in the right temporal regions. Although these findings are still preliminary, this work points to the potential usefulness of ERP recorded using HDE in the exploration of language lateralization.

The second study was carried out to investigate the applicability of NIRS in the lateralization of language functions in healthy and epileptic adults and children. The results showed that a simple verbal fluency task was sufficient to induce a clear cerebral activation in the language areas in all participants. Moreover, NIRS findings were congruent with IAT and fMRI results. The technique also allowed for the identification of individual patterns of language distribution in the brain, which could be part of a functional reorganization, induced by the epileptic disorder. Thus, NIRS seems to be a promising technique for the assessment of language lateralization in epileptic patients.

In the third study, NIRS was used to explore both expressive and receptive language lateralization in a young boy with refractory epilepsy in whom IAT and fMRI had failed to yield conclusive results. This child showed expressive language organization in the left frontal area and an atypical bilateral cerebral activation pattern of receptive language. These results indicate that NIRS can be an effective method to localize both expressive and receptive language areas in children.

The aim of the fourth study was to localize the epileptogenic zone in addition to exploring language lateralization in a young epileptic boy. To do this, simultaneous recordings of NIRS and electroencephalography (EEG) were carried out. NIRS results revealed localization of expressive language in Broca's area. Furthermore, exploration of the epileptogenic zone, using simultaneous NIRS and EEG recordings, showed a significant cerebral activation in right frontal regions. Again, an excellent concordance was obtained with other functional imaging techniques.

Although the results need to be replicated in larger samples, the findings of this thesis show the potential of high density electrophysiology and near infrared spectroscopy to become non-invasive alternatives to the IAT in the exploration of language lateralization. Both techniques seem to be suitable for children and mentally-challenged patients. Furthermore, combining the two techniques proves to be promising for the simultaneous localization of language functions and the epileptogenic zone in epileptic children slated for surgery.

Key-words : epilepsy, pre-surgical evaluation, N400, verbal incongruities, environmental sounds, expressive language, receptive language, epileptogenic zone, evoked-related potentials (ERP), near infrared spectroscopy (NIRS)

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-------|
| Identification du jury | ii |
| Résumé en français | iii |
| Résumé en anglais | vi |
| Table des matières | viii |
| Liste des tableaux | xi |
| Liste des figures | xiii |
| Liste des abréviations | xvi |
| Dédicace..... | xviii |
| Remerciements | xix |
| INTRODUCTION GÉNÉRALE | 1 |
| 1. L'épilepsie..... | 3 |
| 1.1. Définition et classification..... | 3 |
| 1.2. Évaluation préchirurgicale..... | 7 |
| 2. Les techniques d'investigation de la latéralisation du langage..... | 8 |
| 2.1. Le test à l'amobarbital intracarotidien (TAI)..... | 8 |
| 2.2. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)..... | 9 |
| 2.3. Tomographie par émission de positons (TEP)..... | 11 |
| 2.4. Tomographie d'émission monophotonique (TEMP)..... | 13 |
| 2.5. Magnétoencéphalographie (MEG)..... | 14 |
| 2.6. Doppler transcrânien (DTC)..... | 16 |
| 2.7. Stimulation transcrânienne magnétique répétée (STMr)..... | 17 |
| 3. Les méthodologies..... | 19 |
| 3.1. L'électrophysiologie cérébrale..... | 19 |
| 3.2. L'imagerie optique..... | 23 |

| | |
|---|----|
| 4. Les objectifs expérimentaux..... | 26 |
| 4.1. Première étude : étude électrophysiologique..... | 26 |
| 4.2. Deuxième étude : étude de spectroscopie près du spectre de l'infrarouge..... | 27 |
| 4.3. Troisième étude : étude de cas de spectroscopie près du spectre de l'infrarouge..... | 28 |
| 4.4. Quatrième étude : étude de cas de spectroscopie près du spectre de l'infrarouge..... | 29 |

| | |
|----------|-----|
| ARTICLES | 29a |
|----------|-----|

| | |
|---|-----|
| Article 1 : N400 electrophysiological component dissociation between verbal and nonverbal processing: a source analysis study..... | 30 |
| Article 2 : Near-infrared spectroscopy (NIRS) as an alternative to the Wada test for language mapping in children, adults and special populations: a preliminary study..... | 65 |
| Article 3 : A non-invasive pre-surgical expressive and receptive language investigation in a 9-year-old epileptic boy using near-infrared spectroscopy (NIRS)..... | 103 |
| Article 4 : Non-invasive pre-surgical investigation of a 10 year-old epileptic boy using simultaneous EEG-NIRS..... | 125 |

| | |
|---------------------|-----|
| DISCUSSION GÉNÉRALE | 144 |
|---------------------|-----|

| | |
|--|-----|
| 1. Rappel des objectifs expérimentaux, des principaux résultats et des retombées cliniques.. | 145 |
| 2. Critiques et limites des études..... | 152 |
| 3. Avenues futures de recherche | 157 |

| | |
|-----------------|-----|
| RÉFÉRENCES..... | 161 |
|-----------------|-----|

| | |
|---------|---|
| ANNEXES | i |
|---------|---|

| | |
|--|----|
| Annexe 1. Neuropsychologie de l'épilepsie infantile..... | ii |
|--|----|

| | |
|--|-------|
| Annexe 2. Neuropsychologie de l'épilepsie du lobe frontal chez l'enfant..... | xxxiv |
|--|-------|

| | |
|--|-------|
| Annexe 3. Neuropsychological deficits in children with temporal lobe epilepsy..... | lxxii |
|--|-------|

| | |
|---|------|
| Annexe 4. Épilepsie généralisée et mémoire..... | xciv |
|---|------|

| | |
|--|------|
| Annexe 5. Management of epilepsy-related conditions: cognitive problems..... | cxxi |
|--|------|

| | |
|--|------|
| Annexe 6. Neuropsychology: Traditional and new methods of investigation..... | clxi |
|--|------|

LISTE DES TABLEAUX

SECTION ARTICLES

Article 1 : N400 electrophysiological component dissociation between verbal and nonverbal processing: a source analysis study

| | |
|---|----|
| Table 1. “Verbal N400” source analysis literature review from dipole and distributed source models..... | 61 |
|---|----|

Article 2 : Near-infrared spectroscopy (NIRS) as an alternative to the Wada test for language mapping in children. adults and special populations: a preliminary study

| | |
|--|----|
| Table 1. Demographic data of the participants..... | 92 |
| Table 2. Number of usable NIRS channels (2 to 5 cm) for each participant. | 93 |
| Table 3. Results obtained on the verbal fluency task. | 94 |
| Table 4. Comparisons between IAT, fMRI and NIRS results..... | 95 |

SECTION ANNEXES

Annexe 5. Management of epilepsy-related conditions: cognitive problems

| | |
|---|---------|
| Table 1. Recommendations for parents and teachers of children who present with attention deficits..... | cxliii |
| Table 2. Recommendations for parents and teachers of children who present with executive dysfunction..... | cxlv |
| Table 3. Recommendations for parents and teachers of children with memory deficits..... | cxlvi |
| Table 4. Recommendations for parents and teachers of children with language impairments..... | cxlviii |

Annexe 6. Neuropsychology: Traditional and new methods of investigation

| | |
|--|---------|
| Table 1. Functions tested and examples of tests used in the neuropsychological assessment of epileptic patients..... | clxxiii |
|--|---------|

LISTE DES FIGURES

SECTION ARTICLES

Article 1 : N400 electrophysiological component dissociation between verbal and nonverbal processing: a source analysis study

| | |
|--|----|
| Figure 1. Procedure used in both tasks..... | 62 |
| Figure 2. Grand-average ERPs obtained when averaging the responses elicited by each stimulus for all participants during environmental sound and lexical tasks. | 63 |
| Figure 3. BMA source analyses results for environmental sound and lexical tasks..... | 64 |

Article 2 : Near-infrared spectroscopy (NIRS) as an alternative to the Wada test for language mapping in children, adults and special populations: a preliminary study

| | |
|--|-----|
| Figure 1. One-block time course including baseline, language task, resting period, control task and resting period in a healthy 3-year-old girl..... | 96 |
| Figure 2. Left and right NIRS activations during the verbal fluency task (T2: 30 sec) and the rest period (T3: 30 sec) of participant 1. | 96 |
| Figure 3. NIRS results of the two healthy adults (participants 1 and 3). | 97 |
| Figure 4. NIRS results of the epileptic adults (participants 4 and 5)..... | 98 |
| Figure 5. NIRS results of the epileptic children (participants 6, 7, 8 and 9)..... | 99 |
| Figure 6. NIRS results of the “special” populations (participants 10 and 11)..... | 100 |

Article 3 : A non-invasive pre-surgical expressive and receptive language investigation in a 9-year-old epileptic boy using near-infrared spectroscopy (NIRS)

| | |
|---|-----|
| Figure 1. Temporal course and 3D map of productive language activation measured using NIRS..... | 124 |
| Figure 2. Temporal course and 3D map of receptive language activation measured using NIRS..... | 124 |

Article 4 : Non-invasive pre-surgical investigation of a 10 year-old epileptic boy using simultaneous EEG-NIRS.

| | |
|---|-----|
| Figure 1. EEG-NIRS results during electro-clinical (left) and electrical seizures..... | 141 |
| Figure 2. Results from SPECT, PET, EEG-fMRI and EEG-MEG during epileptic seizures... | 142 |
| Figure 3. NIRS results during a language task used in order to investigate language lateralization..... | 143 |

SECTION DISCUSSION GÉNÉRALE

| | |
|---|-----|
| Figure 1. Procédure proposée pour les tâches verbale et non-verbale administrées lors d'un enregistrement EEG-HD..... | 155 |
|---|-----|

SECTION ANNEXES

Annexe 1. Neuropsychologie de l'épilepsie infantile

- Figure 1. Copie et rappel immédiat de la Figure Complexe de Rey d'une jeune fille de 11 ans avec foyers bitemporaux.....xxxii
- Figure 2. Copie et rappel immédiat de la Figure Complexe de Rey d'un garçon de 9 ans avec foyers bifrontaux.xxxiii

Annexe 3. Neuropsychological deficits in children with temporal lobe epilepsy

- Figure 1. A typical example of the copy and immediate recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure by a FLE child (A) and a TLE child (B). Reproduced from Hernandez et al (2003) with permission of Elsevier.....xcii

Annexe 6. Neuropsychology: Traditional and new methods of investigation

- Figure 1. Results of optical imaging during performance of a verbal fluency test showing selective activation in the Broca region of a child in whom left hemispheric dominance for speech was confirmed by the Wada procedure.clxxv
- Figure 2. Multi-channel EEG recording in a baby and a young child using the Electrical Geodesic Inc. (EGI) system currently employed in our laboratory.clxxvi

LISTE DES ABRÉVIATIONS

| | |
|------------------------------------|--|
| AC | Modulation amplitude |
| AC-PC | Anterior commissure – posterior commissure |
| AED | Antiepileptic drug |
| BECTS | Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes |
| BOLD | Blood oxygen level dependent |
| CVLT | Test d'Apprentissage Verbal de Californie |
| DC | Optical intensity |
| DTC | Doppler transcrânien |
| ECD | L-Ethyl-Cysteinate-Dimere |
| EEG | Électroencéphalographie / electroencephalography |
| EEG-HD | Électrophysiologie à haute densité |
| EROS | Event-related optical signal |
| ERP | Event-related potentials |
| ¹⁸FDG | ¹⁸ F-fluoro-deoxyglucose |
| FLE | Frontal Lobe Epilepsy |
| fMRI | Functional magnetic resonance imaging |
| GEA | Generalized absence seizures |
| HbO | Oxy-hémoglobine / oxy-haemoglobin |
| HbR | Déoxy-hémoglobine / deoxy-haemoglobin |
| HbT | Total haemoglobin |
| HDE | High-density electrophysiology |
| H₂¹⁵O | Eau marquée à l'oxygène-15 |
| IAT | Intracarotide amobabital test |
| IIOS | Imaging of intrinsic optical signals |
| IQ | Intellectual quotient |
| IRMf | Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle |
| LI | Laterality index |
| MEG | Magnétoencéphalographie / Magnetoencephalography |
| MEM | Maximun Entropy on the Mean |

| | |
|-------------------------------|--|
| MRI | Magnetic resonance imaging |
| NIRS | Near-infrared spectroscopy |
| PE | Potentiels évoqués |
| PET | Positron emission tomography |
| PPVT-R | Peabody picture vocabulary test – revised |
| QI | Quotient intellectuel |
| QOL | Quality of life |
| rCBV | Regional cerebral blood volume |
| ROI | Region of interest |
| RTI | Indice de rapidité de traitement de l'information |
| SPECT | Single-photon emission computed tomography |
| SPIR | Spectroscopie près du spectre de l'infrarouge |
| STMr | Stimulation transcrânienne magnétique répétée |
| TAI | Test à l'amobarbital intracarotidien |
| ^{99m}Tc-HMPAO | Hexamethyl propylene-amine-oxime marqué au technecium 99 |
| TEMP | Tomographie d'émission monophotonique |
| TEP | Tomographie par émission de positons |
| TLE | Temporal lobe epilepsy |
| TMS | Transmagnetic stimulation |
| WCST | Test de Répartition de Cartes du Wisconsin / Wisconsin card sorting test |
| WISC | Weschler Intelligence Scale for Children |
| WISC-R | Weschler Intelligence Scale for Children – Revised |
| WMS | Échelle de mémoire de Weschler |

**À Annie et Catherine, qui vivent encore dans nos pensées.
Je vous souhaite enfin d'être heureuses...**

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude à Dr Maryse Lassonde, ma directrice, sans qui l'accomplissement de ce travail n'aurait pu être possible. Ses conseils judicieux, son intelligence hors du commun, son soutien moral constant et sa grande générosité m'ont accompagnée tout au long de cette aventure. Cette grande dame m'a insufflé sa passion pour la recherche et la neuropsychologie, et est pour moi un mentor à qui je dois beaucoup. J'aimerais également remercier Dr Renée Béland, ma co-directrice, qui a été exceptionnellement généreuse de son temps et dont le jugement hors pair et le souci du travail bien fait sont pour moi des modèles. De plus, son expertise des fonctions langagières a été indispensable à la réalisation de mes travaux de recherche. Je dois aussi beaucoup à Dr Franco Lepore qui m'a généreusement appuyée tout au long des dernières années et m'a offert des opportunités hors du commun.

Je remercie chaleureusement Phetsamone Vannasing qui a été d'une aide et d'une écoute considérables tout au long de mes études doctorales. Ses connaissances et sa débrouillardise sans bornes ont contribué considérablement à l'accomplissement de mes travaux. De plus, son sens de l'humour contribue fortement à l'ambiance légère et motivante qui règne au sein de l'équipe. Ce laboratoire ne pourrait fonctionner sans toi Phetsamone! J'offre un merci tout spécial à Martin Thériault, qui m'a aidée lors des expérimentations et sans qui les voyages et péripéties liés à la mise sur pied du laboratoire d'imagerie optique n'auraient pas été si agréables et productifs. Merci également à Julie Tremblay et Danielle Bastien, sans qui l'aventure « imagerie optique » n'en serait pas où elle en est maintenant. Je tiens également à remercier Ala Birca, ma collègue de bureau, pour nos discussions agréables et le respect qu'elle a envers les gens qui l'entourent.

Toujours à l'Hôpital Sainte-Justine, j'aimerais souligner l'aide considérable de l'équipe de neurologie, plus spécialement les Dr Lionel Carmant, Dr Michel Vanasse, Dr Anne Lortie et Louise Gagnon qui m'ont référé des patients et pour les discussions et conseils enrichissants. De l'Hôpital Notre-Dame, merci à Dr Dang Nguyen qui m'a offert de fascinantes opportunités de recherche et de congrès, qui m'a également référé des patients et avec qui j'ai eu la chance d'avoir des échanges scientifiques très formateurs. Merci aussi à Dr Isabelle Rouleau et à ses étudiantes qui m'ont également référé des participants et avec qui nous avons collaboré sur un projet de recherche.

Au cours de ces années de doctorat, j'ai reçu l'aide de nombreux collègues et personnes-ressources au CERNEC. À ce propos, j'aimerais remercier Stéphane Denis pour son aide si généreuse et efficace en informatique et graphisme, et cela, toujours dans une atmosphère agréable et humoristique. Merci également à Maria Sanchez qui est toujours disponible pour aider et qui a été un support moral et émotif lors de certaines périodes plus difficiles de mon parcours au sein du programme. Merci aussi à Manon Robert pour son aide lors de l'expérimentation et des analyses ainsi qu'à Louis De Beaumont pour ses précieux conseils lors d'analyses statistiques. Je voudrais également souligner l'aide et la grande écoute de Suzanne Lamothe lors des premières années de mon doctorat. Je garde un souvenir rempli de douceur de cette femme extraordinaire.

Je tiens également à remercier chaleureusement les gens du laboratoire d'imagerie optique du Beckman Institute, Dr Gabriele Gratton, Dr Monica Fabiani, Dr Ed Maclin et sa tendre famille, Dr Kathie Low, Chris Whalen et Echo Leaver pour m'avoir généreusement accueillie au sein de leur équipe lors de mes visites, et transmis une partie de leurs innombrables connaissances. Je voudrais également souligner la contribution de Dr Solomon Moshé et son équipe du département de neurologie de l'Université Yeshiva, de New York, pour leur collaboration indispensable à l'une des études présentées dans cette thèse.

J'offre une pensée spéciale à tous les gens qui ont participé aux différentes études. Sans la collaboration de toutes ces personnes, cette thèse n'aurait pu voir le jour. De plus, au cours de la réalisation de ces travaux, j'ai rencontré des enfants chez qui la joie de vivre, la force et la détermination sont devenues pour moi un modèle et un objectif de vie.

Je remercie le Conseil de Recherche en Sciences Naturelles et en Génie du Canada, les Fonds de la Recherche en Santé du Québec, les Instituts de Recherche en Santé du Canada, la Fédération des Femmes Universitaires du Canada et le Réseau Provincial de Recherche en Adaptation-Réadaptation qui ont subventionné mon travail de doctorat.

Je ne pourrais passer sous silence le soutien considérable que j'ai obtenu de la part de mes amis de longue date et ceux rencontrés lors des dernières années : Stéphane, Anne-Marie, Jean-François, Angélique, Nathalie, Sara, Francis, Miriam, Melissa, Cynthia, Scott, Virginie, Élisabeth, Sarah, Émilie, Geneviève, Félix, Frédéric, Sébastien et Véronique. Je ne crois pas que ce projet aurait été possible sans les encouragements, les petites attentions et les grandes sources de divertissement que m'ont offerts toutes ces personnes merveilleuses. Je voudrais également faire un tendre clin d'œil à ma belle-famille que j'adore, Gaétane, Jean-Robert, Ludovic et Rosalie, qui ont un sens de l'humour qui permet d'oublier tout tracas ! Une petite attention aussi à Gaétane pour son aide minutieuse et très appréciée dans la relecture de certains textes.

Je dois ma plus grande reconnaissance à mon mari, Guillaume, et à ma famille, mes parents Hélène et Pierre, et mes sœurs Geneviève et Julie. Vous m'avez accompagnée et encouragée constamment tout au long de ces six dernières années. Merci à vous tous d'avoir cru en moi dans tous ces moments où je me remettais en question. Guillaume, ton optimisme sans limites et la fierté que tu as montrée envers mon travail ont été pour moi une importante source de motivation. Ta tendresse et ton sourire ont été un réconfort et un apaisement extraordinaires lors des moments plus difficiles de mon parcours. Tu m'as permis de décrocher du travail dans les périodes où j'en avais le plus besoin et ainsi, retrouver la force de continuer. De votre côté, vous, mes parents, m'avez inculqué des valeurs qui m'ont permis de garder un sain équilibre de vie tout au long de cette aventure parsemée d'embûches et de remises en question. Vous m'avez également montré à profiter de chaque instant de la vie qui s'offre à nous et de la beauté de ce qui nous entoure. Vous m'avez ainsi transmis votre passion pour la vie et les êtres humains qui me pousse à toujours aller plus loin. Merci.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le langage est une habileté propre à l'être humain qui s'avère primordiale au bon fonctionnement de ses fonctions cognitives et communicatives. Les bases neuroanatomiques de cette habileté sont maintenant assez bien établies. En effet, il est reconnu que l'intégrité fonctionnelle de l'hémisphère cérébral gauche est nécessaire au maintien de la capacité à produire et à comprendre le langage chez la majorité des êtres humains, puisque dans la population neurologiquement saine, 94 à 96% des droitiers et 74% des gauchers présentent une dominance langagière dans l'hémisphère gauche (Pujol et al., 1999 ; Springer et al., 1999). Célèbre médecin, anatomiste et anthropologue français, Paul Broca, fut l'un des premiers à discuter du rôle de l'hémisphère gauche dans la production langagière (Broca, 1861). Cette localisation a nombre de fois été démontrée, tant par des études comportementales impliquant des populations de patients cérébro-lésés gauches, que par des études d'imagerie fonctionnelle menées auprès de participants neurologiquement sains ou des populations pathologiques. Lorsque l'hémisphère gauche subit une lésion ou est exposé de façon chronique à des épisodes délétères tels que des crises épileptiques, une réorganisation fonctionnelle du langage est possible, spécialement lorsque ces événements surviennent en bas âge. Les fonctions langagières peuvent alors être prises en charge par l'hémisphère droit ou par les deux hémisphères cérébraux. En effet, il a été démontré que les gens qui souffrent d'épilepsie présentent une plus grande variabilité dans la dominance langagière que les gens neurologiquement sains (e.g., Berl et al., 2005). Ainsi, l'incidence d'une dominance langagière dans l'hémisphère gauche varie entre 63 et 96% chez les patients épileptiques droitiers, alors qu'elle varie entre 48 et 75% chez les patients gauchers ou ambidextres (i.e. Helmstaedter et al., 1997; Loring et al., 1990; Risse, Gates et Fangman, 1997; Springer et al. 1999). Compte tenu de leur condition neurologique, certains de ces patients nécessitent une chirurgie. Afin de réduire au minimum les risques d'apparition de troubles du langage suite à l'intervention chirurgicale, de nombreuses techniques d'investigation de la latéralisation du langage ont été développées. Chacune d'entre elles possède des avantages et des limites, mais malheureusement, très peu des techniques existantes peuvent être utilisées chez une population pédiatrique. Le but de cette thèse est donc de développer des techniques d'investigation de la latéralisation du langage, pouvant être utilisées tant chez les enfants que chez les adultes, en ayant recours à l'analyse de potentiels évoqués reliés aux événements enregistrés par électrophysiologie à haute densité (EEG-HD) et à la spectroscopie près du spectre de l'infrarouge (SPIR). Les résultats de ces expérimentations pourraient permettre d'améliorer l'évaluation préchirurgicale faite chez les patients souffrant d'épilepsie réfractaire,

candidats à une neurochirurgie, tout en fournissant des outils pour l'analyse des relations anatomo-fonctionnelles du langage dans le cerveau humain épileptique.

La première partie de cette introduction traitera de l'épilepsie, une affection neurologique qui perturbe chez certains patients la localisation des fonctions langagières. Une deuxième partie présentera sommairement les différentes techniques les plus fréquemment utilisées afin d'évaluer la latéralisation du langage chez l'humain, plus particulièrement chez les populations épileptiques. Les différentes méthodologies utilisées lors de ce projet de thèse de doctorat seront ensuite présentées. Enfin, les objectifs expérimentaux des différentes études seront exposés.

1. L'épilepsie

1.1. Définition et classification

L'épilepsie est le trouble neurologique le plus fréquemment rencontré chez l'humain (Marsh, 1995) et affecte un enfant sur 100 (Jambaqué, Lassonde et Dulac, 2001). Ce trouble a longtemps été considéré comme une maladie mystérieuse de cause spirituelle ou astrologique. Hippocrate, au 5^{ème} siècle avant J-C, fut le premier à proposer un dérèglement cérébral plutôt qu'une cause surnaturelle pour expliquer la survenue des crises. Ce n'est qu'en 1873 qu'un neurologue londonien, Hughlings Jackson, proposa que les crises épileptiques étaient provoquées par des décharges brutales d'énergie dans le cerveau, et que la sémiologie des crises était fonction de la localisation cérébrale de ces décharges. De nos jours, l'épilepsie est décrite comme étant une condition neurologique chronique caractérisée par la présence de crises épileptiques récurrentes (Blume, et al., 2001). Cette définition a été proposée par un regroupement d'experts en épilepsie désignés par la Ligue Internationale contre l'Épilepsie (ILAE, de l'Anglais *International League Against Epilepsy*). Ce même groupe décrit les crises épileptiques comme l'apparition transitoire de signes et/ou de symptômes engendrés par une activité neuronale excessive ou synchrone dans une aire cérébrale distincte, impliquant généralement le cortex (Engel, 2006 ; Fisher et al., 2005). À la suite d'une crise, le patient présente généralement une période dite post-ictale d'une durée variant de quelques secondes à plusieurs heures. Cette période permettra la récupération des fonctions

cérébrales (Schacter, 2003). Récemment, l'ILAE a proposé une nouvelle classification standardisée des crises épileptiques (Engel, 2006), suggérant que celles-ci peuvent être d'origine généralisée, d'origine partielle ou de nature néonatale, ces dernières pouvant également être d'origine partielle ou généralisée. Puisque aucune crise n'est complètement généralisée à tout le cerveau, l'appellation « généralisées » fait référence à des crises débutant dans les deux hémisphères de façon simultanée. Elles sont divisées en cinq catégories, soit les crises toniques et/ou cloniques, les absences, les crises myocloniques, les spasmes épileptiques et les crises atoniques. Par opposition, les crises épileptiques d'origine partielle sont celles qui débutent dans une partie de l'un des hémisphères cérébraux et qui fréquemment se propagent à d'autres régions cérébrales. Généralement, les manifestations cliniques des crises partielles sont reliées aux fonctions sous-tendues par les aires cérébrales spécifiquement impliquées. Les crises partielles ou à point de départ focal, peuvent demeurer focalisées ou se manifester par une propagation ipsilatérale, par une propagation contralatérale ou par une généralisation secondaire (Engel, 2006). Finalement, les crises néonatales présentent des manifestations cliniques particulières à cause de la très faible myélinisation présente chez le nouveau-né. Ainsi, la propagation de ce type de crises est limitée, ne permettant pas de généralisation secondaire (Lortie, 2007). La catégorisation de ces crises reste nébuleuse et controversée, et l'ILAE a créé un groupe d'experts qui travaille actuellement à mieux définir et classer ces types de crises. Néanmoins, les crises néonatales impliquent entre autres les *status epilepticus* qui sont caractérisées par la récurrence de crises épileptiques sans récupération interictale des fonctions du système nerveux central, ou par l'absence de signes cliniques reflétant un arrêt de la crise suite à une durée excédant la durée moyenne du type de crise présentée (Blume et al., 2001). Dans le milieu clinique, le *status epilepticus* est décrit comme une convulsion d'une durée de plus de 30 minutes ou une convulsion répétitive sans retour à un état de conscience normal entre chacune des convulsions et dont la durée totale est de plus de 30 minutes (Lortie, 2007). Le *status epilepticus* reflèterait un échec des mécanismes homéostatiques de suppression de l'activité épileptique responsable de l'arrêt des crises (Wasterlain et Treiman, 2006). L'ILAE a également proposé une classification des syndromes basée sur différents critères diagnostiques tels que le type de crises, l'âge d'apparition des crises, l'électroencéphalographie (EEG) interictale et les bases génétiques. Les syndromes épileptiques constituent un ensemble de signes et de symptômes qui définissent une condition épileptique unique et dont l'étiologie est unique, spécifique et définie (pour une description exhaustive de la classification des syndromes épileptiques, voir Engel, 2006).

L'étiologie de l'épilepsie peut varier selon le type de crise ou de syndrome présenté (Fisher et al., 2005). De façon générale, les crises ou syndromes ont une étiologie soit symptomatique, soit idiopathique (Engel, 2006). L'épilepsie est symptomatique lorsqu'elle résulte d'une ou de plusieurs perturbations pathologiques identifiées affectant le métabolisme ou les structures cérébrales. Elle est dite idiopathique lorsque aucune perturbation de la sorte n'est identifiée ou lorsque l'étiologie primaire est génétique (Engel, 2006). Dans son dernier rapport (Engel, 2006), l'ILAE a suggéré de renoncer au terme « cryptogénique » qui était antérieurement employé pour décrire des épilepsies présentées chez des patients dont l'examen neurologique ou les antécédents laissent suspecter l'existence d'une lésion cérébrale responsable de l'activité épileptique, mais chez qui l'investigation métabolique et neuroradiologique est négative. Dans une étude impliquant 182 enfants ayant subi dans le passé au moins deux crises, Tharp (2003) a observé que l'étiologie des divers syndromes était idiopathique chez 25% de ces enfants, symptomatique dans 26% des cas et cryptogénétique chez 49% des sujets. De plus, 63% de ces enfants épileptiques présentaient un syndrome qui était partiel, 12% un syndrome généralisé et 25% présentaient un syndrome indéterminé.

L'épilepsie apparaît souvent au cours de l'enfance, le plus fréquemment entre 6 mois et 4 ans (O'Donohoe, 1979). L'épilepsie peut interférer avec le développement cérébral normal et engendrer des troubles cognitifs, moteurs ou comportementaux importants (pour une revue de la littérature, voir Annexe 1 : Gallagher et Lassonde, 2005). Une évaluation neuropsychologique des patients épileptiques peut d'ailleurs mettre en évidence différents problèmes cognitifs, moteurs et comportementaux (Dodrill, 1993 ; Hernandez et al., 2002; Lippé, Sauerwein et Lassonde, 2004). Le profil neuropsychologique varie considérablement entre les patients en fonction de l'étiologie et de l'âge d'apparition de l'épilepsie, du type de crises, de leur site, de leur fréquence, des manifestations cliniques, du traitement pharmacologique et de la sévérité de la pathologie cérébrale sous-jacente (Dodrill, 1993 ; Lassonde, 2001 ; Lassonde & Jambaqué, 2001). Par exemple, Dodrill (1993) rapporte que plus l'épilepsie apparaît tôt dans la vie de l'enfant, plus ce dernier aura des habiletés cognitives réduites. Des enfants avec une épilepsie frontale présenteront des troubles typiquement associés à un dysfonctionnement frontal, tels que des déficits moteurs, exécutifs, attentionnels et comportementaux (voir Annexe 2 : Gallagher et Lassonde, sous presse), alors que des patients présentant une épilepsie temporale auront plutôt

des difficultés mnésiques et des troubles de compréhension langagière (voir Annexe 3 : Sauerwein, Gallagher et Lassonde, 2005). De leur côté, les patients avec une épilepsie généralisée présentent un profil neuropsychologique plutôt variable d'un patient à l'autre. De plus, certains syndromes épileptiques associés à des crises de nature généralisée, tels que le syndrome de West ou le syndrome de Lennox-Gastaut, correspondent généralement à un profil neuropsychologique plus affecté que celui présenté par les enfants souffrant d'épilepsie partielle (voir Annexe 4 : Gallagher et Lassonde, 2006). De façon générale, 25% des enfants épileptiques présentent un trouble d'apprentissage, tel que la dyslexie ou la dyscalculie, comparativement à une prévalence entre 2 et 10% chez les enfants neurologiquement sains (Beghiet al., 2006). S'ils ne sont pas pris en charge rapidement, ces troubles d'apprentissage peuvent avoir un impact négatif à long terme sur la vie sociale, professionnelle et psychologique de l'individu (Camfield et Camfield, 2007). Une évaluation neuropsychologique de ces patients permettra de mettre en évidence les différents déficits cognitifs présentés par un enfant souffrant d'épilepsie, et ainsi permettre de cibler les traitements nécessaires et de fournir aux parents, professeurs et intervenants oeuvrant auprès du patient des recommandations pratiques et concrètes (pour plus d'information voir Annexe 5 : Smith, Gallagher et Lassonde, sous presse).

Des problèmes psychologiques et sociaux sont aussi fréquemment observés chez les enfants épileptiques (de Boer, Mula et Sander, 2008 ; voir aussi Annexe 1 : Gallagher et Lassonde, 2005). Certaines études rapportent qu'environ la moitié de ces enfants développent des problèmes d'apprentissage ou des troubles de comportement (Jambaqué et al., 2001). Les crises épileptiques et le traitement pharmacologique peuvent interférer avec le développement psychologique et celui des habiletés sociales en engendrant, par exemple, de l'irritabilité, de l'agressivité et de l'hyperactivité. Toutefois, des facteurs exogènes peuvent également être en cause. En effet, la surprotection parentale peut entraver le développement de la personnalité et de l'expression de soi. De plus, le manque d'exposition à des situations sociales peut engendrer de faibles capacités de communication et une pauvre estime de soi. Finalement, le sentiment de stigmatisation lié à l'épilepsie provoque une mauvaise perception de soi et une pauvre estime de soi (Sauerwein, 2001). Les problèmes psychologiques et sociaux qui se greffent aux déficits cognitifs peuvent provoquer des troubles scolaires et personnels qui pourront ensuite résulter en des problèmes d'emploi et des difficultés interpersonnelles diminuant significativement la qualité de vie de ces patients. La

pauvreté de leur qualité de vie serait telle que le risque de suicide chez la population épileptique est trois fois plus élevé que le risque mesuré dans la population neurologiquement saine (Christensen, Vestergaard, Mortensen, Sidenius et Agerbo, 2007).

Considérant toutes les répercussions négatives qu'a l'épilepsie sur le fonctionnement social et cognitif des patients, de nombreux traitements ont été développés. La pharmacothérapie composée d'une médication anticonvulsive est généralement utilisée. Toutefois, 20% à 30% des enfants épileptiques sont réfractaires à la médication et doivent avoir recours à un traitement alternatif (Boon et al., 1999) afin de diminuer ou d'éliminer les symptômes de la maladie. Idéalement, le traitement alternatif privilégié devrait être rapidement administré afin de favoriser au maximum le développement du jeune patient (Cross, 2002). Des traitements alternatifs tels que la stimulation du nerf vague ou la diète cétogène sont parfois envisagés, surtout lorsqu'une approche neurochirurgicale n'est pas envisageable. La neurochirurgie, lorsqu'elle est possible, permet d'éliminer ou de diminuer significativement les crises dans 50 à 90% des cas (Smith, 2001). La chirurgie apporte généralement une amélioration tant sur le plan cognitif que sur la qualité de vie des jeunes patients (Lippé et Lassonde, 2002). Évidemment, cette alternative très invasive ne sera envisagée que si les crises demeurent réfractaires à la médication ou si les effets secondaires du traitement entravent significativement la qualité de vie du patient. Par exemple, la chirurgie sera recommandée lorsque le patient épileptique ne peut suivre un programme scolaire ou ne peut être autonome dans ses activités de vie quotidienne (Marsh, 1995).

1.2. Évaluation préchirurgicale

Lorsque la neurochirurgie est envisagée, une évaluation préchirurgicale est nécessaire (Marsh, 1995). Celle-ci permet de déterminer la ou les régions cérébrales responsables des crises et de s'assurer que la résection de cette région ne compromettra pas une fonction cérébrale telle que la motricité, le langage ou la mémoire (Cross, 2002). Cette évaluation consiste en un examen neurologique, une évaluation neuropsychologique, un enregistrement vidéo et une analyse de l'électroencéphalogramme, des examens en neuro-imagerie (i.e. imagerie par résonance magnétique, tomographie par émission de positons, tomographie d'émission monophotonique, etc.) ainsi qu'une

investigation de la latéralisation du langage (voir Annexe 6 : Lassonde, Sauerwein, Gallagher, Thériault et Lepore, 2006). Ce dernier examen prend toute son importance pour deux raisons principales. D'abord, il y a une incidence élevée de troubles du langage chez les patients épileptiques. Ensuite, ces derniers présentent une plus grande variabilité dans la dominance langagière que les gens neurologiquement sains. En effet, il a été démontré qu'environ 22% des gens qui souffrent d'épilepsie utilisent leur hémisphère droit ou leurs deux hémisphères cérébraux, plutôt que leur hémisphère gauche, pour effectuer des tâches langagières, alors que seulement 4 à 6% des gens neurologiquement sains utiliseraient leur hémisphère droit ou leurs deux hémisphères pour exécuter ces mêmes tâches (Berl et al., 2005; Springer et al., 1999). Il existe maintenant diverses méthodes d'investigation de la latéralisation du langage (pour une revue de la littérature voir Pelletier, Sauerwein, Lepore, St-Amour et Lassonde, 2007 ; voir aussi Annexe 6 : Lassonde et al., 2006). Les techniques les plus utilisées seront décrites dans la prochaine section.

2. Les techniques d'investigation de la latéralisation du langage

2.1. Le test à l'amobarbital intracarotidien (TAI)

Généralement, l'investigation de la latéralisation du langage se fait à l'aide du test à l'amobarbital intracarotidien (TAI) (Urbach et al., 2001 ; Trenerry et Loring, 1995). Ce test implique l'injection par cathéter transfémoral de 100 à 200 mg de sodium amytal dans l'une des artères carotides internes (Loring, Lee et Meader, 1994 ; Smith, 2001). L'injection provoque une courte anesthésie (environ 6 à 10 minutes) hémisphérique ipsilatérale à l'artère carotide injectée, qui permettra d'évaluer les habiletés langagières et mnésiques de l'autre hémisphère cérébral. Grâce à l'administration rigoureuse de différents tests tels que des épreuves de dénomination, de lecture et de rappels immédiat et différé, il sera entre autres choses possible de déterminer l'emplacement hémisphérique des habiletés langagières (Boas, 1999 ; Breier et al., 1999 ; Kanemoto et al., 1999 ; Loring et al., 1994 ; Milner, Branch et Rasmussen, 1962 ; Rouleau, Robidoux, Labrecque et Denault, 1997 ; Smith, 2001 ; Wada et Rasmussen, 1960).

L'utilité de cette procédure est très bien reconnue, mais de nombreuses limites y sont également associées (Benbadis, Dinner, Chelune, Piedmonte et Lüders, 1995 ; Boas, 1999 ; Breier et al., 1999 ; Gaillard, Bookheimer, Hertz-Pannier, et Blaxton, 1997 ; Loring et al., 1994). En effet, ce test ne permet pas de déterminer la localisation intrahémisphérique du langage et sa fidélité ne peut être évaluée à l'aide de tests-retests. De plus, l'investigation comportementale est limitée par une contrainte de temps, puisque la durée de l'anesthésie est de seulement quelques minutes et peut varier considérablement d'une évaluation à l'autre, compte tenu de l'instabilité de l'amobarbital. Enfin, la réponse des patients au TAI est variable et le niveau d'altération de l'état de conscience et certaines réactions comportementales (panique, désarroi) peuvent parfois interférer avec l'évaluation. Comme la collaboration du patient est primordiale afin d'obtenir des résultats concluants, l'application de cette procédure est pratiquement impossible chez de jeunes enfants ou des patients présentant des troubles cognitifs ou anxieux importants. Finalement, cette technique comporte des risques faibles, mais non négligeables, de morbidité et de mortalité dus à sa nature invasive. Considérant toutes ces limites, de nouvelles alternatives non invasives ou minimalement invasives devaient être envisagées.

2.2. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

L'émergence de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a mis en évidence la possibilité d'identifier l'hémisphère langagier dominant tout en palliant à de nombreux inconvénients du TAI. De plus, une forte corrélation est rapportée entre l'IRMf et le test à l'amobarbital intracarotidien quant à leur efficacité à déterminer la latéralisation du langage (Abou-Khalil, 2007 ; Benbadis et al., 1998 ; Binder et al., 1996 ; Carpentier et al., 2001 ; Desmond et al., 1995 ; Gaillard et al., 2004 ; Yetkin et al., 1998).

Plusieurs études (e.g. Deblaere et al., 2002 ; Gaillard et al., 2004 ; Lehericy et al., 2000 ; Worthington et al., 1997 ; Woermann et al., 2003 ; Yetkin et al., 1998) ont été réalisées dans le but de développer un protocole pouvant être administré lors d'un enregistrement en IRMf visant à localiser ainsi les aires langagières chez des patients épileptiques. Par exemple, Billingsley, McAndrews, Crawley et Mikulis (2001) ont utilisé trois tâches afin d'investiguer la latéralisation du langage chez des participants épileptiques à l'aide de l'IRMf. La première tâche était une tâche de

discrimination orthographique dans laquelle le participant devait déterminer si une paire de séries de lettres composées aléatoirement de lettres majuscules et de lettres minuscules (ex : AEaE et AeaE) et présentées visuellement, avaient une orthographe semblable. La deuxième tâche était une épreuve de décision phonologique et consistait en la présentation visuelle de deux non-mots (ex : klage et maige). Le participant devait alors indiquer si les deux stimuli rimaient. Les non-mots qui rimaient avaient une finale hétérographe (ex : miton / ribond). Finalement, dans la troisième tâche (décision sémantique), les patients devaient déterminer si deux mots présentés visuellement appartenaient à la même catégorie sémantique (ex : jonquille et rose). Cette étude a mis en évidence une augmentation de l'activité frontale gauche lors de l'administration de tâches langagières chez les patients souffrant d'épilepsie temporale gauche comparativement à des participants neurologiquement sains chez qui on a noté plutôt une activation temporale gauche. Ainsi, cette étude d'IRMf a pu mettre en évidence une réorganisation fonctionnelle des aires du langage chez ces patients épileptiques. Spreer et al. (2002) ont également administré une tâche langagière à des patients épileptiques dans le but d'identifier l'hémisphère dominant du langage lors de la passation d'une IRMf. La tâche utilisée était un sous-test verbal du Wilde Intelligence test au cours de laquelle on demandait au participant de trouver une paire de mots synonymes parmi un ensemble de cinq mots présentés simultanément sur un écran (ex : nez, visage, tête, face et squelette). Suite à l'administration de cette tâche, les auteurs ont observé une bonne corrélation entre le TAI et l'IRMf pour la latéralisation du langage. Bien que diverses tâches aient été utilisées individuellement avec succès, il semble qu'un paradigme IRMf soit davantage efficace pour l'investigation de la latéralisation du langage lorsqu'il implique plus d'une tâche (Gaillard et al., 2004).

De nombreux avantages sont associés à l'IRMf. D'abord, en plus de pallier au caractère invasif du TAI, l'IRMf possède une très bonne résolution spatiale permettant une localisation intrahémisphérique du langage. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle permet également d'obtenir simultanément une carte anatomique et fonctionnelle du cerveau, peut être répétée plusieurs fois avec un même sujet et peut être administrée à une population saine (Benson et al, 1996). Toutefois, l'IRMf semble avoir une sensibilité différente selon la localisation inter-hémisphérique de la zone épileptogène. En effet, Benke et al. (2006) ont observé une concordance de 89,3% entre les résultats de latéralisation du langage du TAI et ceux obtenus à l'IRMf chez des patients présentant une épilepsie temporale droite et de 72,5% chez des patients avec une épilepsie

temporale gauche. Chez les participants avec épilepsie temporale gauche, l'IRMf parvient à identifier un langage atypique situé dans l'hémisphère droit chez tous les patients présentant ce type de patron langagier, alors que cette même technique n'a pas détecté la dominance langagière gauche chez 17,2% des patients présentant un langage dans l'hémisphère gauche, suggérant une meilleure sensibilité de cette technique lors d'une latéralisation atypique droite des fonctions langagières chez les patients avec épilepsie temporale gauche. Finalement, l'IRMf tend à être moins sensible à la détection de patrons d'activation cérébrale bilatérale du langage. Une certaine marge d'erreur doit donc être prise en compte lors de l'utilisation de l'IRMf afin d'investiguer la latéralisation du langage (Anderson et al., 2006). De plus, trois limites majeures rendent très difficile son utilisation auprès d'une population infantile épileptique. D'abord, les tâches cognitives utilisées afin d'investiguer la latéralisation du langage sont généralement des tâches de lecture, d'évocation ou d'épellation de mots qui doivent être effectuées silencieusement (on demande au patient d'effectuer la tâche silencieusement dans sa tête) afin de ne pas ajouter aux données acquises un artéfact de mouvements lié à la parole. Évidemment, de tels types de tâches ne peuvent être administrées à de jeunes enfants épileptiques qui présentent fréquemment un trouble langagier ou un retard mental. Ensuite, certaines tâches ne permettent pas de fournir une réponse manuelle (par exemple, tâche d'évocation de mots), ne donnant pas à l'expérimentateur la certitude que le patient a réellement effectué la tâche. Finalement, les sujets sont contraints de rester allongés de façon confinée pendant 45 à 60 minutes, ce qui est pratiquement impossible chez des enfants épileptiques en bas âge présentant fréquemment un trouble de comportement, de l'hyperactivité ou un retard mental.

2.3. Tomographie par émission de positons (TEP)

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique de neuroimagerie fonctionnelle qui permet d'évaluer les variations régionales du métabolisme du glucose avec l'utilisation du ^{18}F -fluoro-deoxyglucose (^{18}FDG), de mesurer le flot cérébral sanguin à l'aide d'eau marquée à l'oxygène-15 (H_2^{15}O) et de quantifier les récepteurs de benzodiazépine en utilisant le ^{11}C -flumazenil. La procédure consiste généralement en l'injection de l'un de ces radio-ligands, le plus utilisé étant le ^{18}FDG , choisi en fonction du but de l'examen. La capture de cette substance radioactive par les tissus cérébraux permettra la visualisation cartographique du métabolisme cérébral (Chiron, 2004 ; Ryvlin et Mauguière, 2004). Dans le cadre d'une évaluation

préchirurgicale de patients épileptiques, la TEP est généralement utilisée afin de localiser la zone épileptogène. Toutefois, certaines études ont également utilisé avec succès la H_2^{15}O TEP dans le but d'investiguer la localisation des zones langagières chez des enfants et adultes candidats à la neurochirurgie (Duncan et al., 1997 ; Nariai et al., 1997 ; Otha et al., 2003 ; Pardo et Fox, 1993). Une forte concordance a d'ailleurs été rapportée entre les résultats obtenus à la TEP et ceux du TAI (Hunter et al., 1999 ; Tatlidil, Xiong et Luther, 2000), de l'IRMf (Xiong, Rao, Gao, Woldorff, & Fox, 1998), ainsi que ceux de la stimulation corticale intracrânienne (Bookheimer et al., 1997) chez des patients épileptiques. La stimulation corticale intracrânienne est considérée comme étant la technique de référence pour la localisation des aires langagières, puisqu'elle constitue une mesure directe de l'activité fonctionnelle cérébrale. Elle implique une stimulation électrique directe des tissus corticaux à l'aide d'électrodes, et elle est effectuée juste avant la chirurgie ou lors de l'intervention chirurgicale.

Bien que certaines études obtiennent une bonne concordance entre la TEP et différentes techniques d'investigation langagière, une étude multicentrique rapporte une discordance entre les résultats d'identification des aires langagières chez des adultes neurologiquement sains à l'aide de la TEP obtenus par douze différents centres (Poline, Vandenberghe, Holmes, Friston, & Frackowiak, 1996). La TEP semble donc peu fiable, mais les résultats de l'étude de Poline et al. (1996) pourraient aussi être attribuables à d'autres facteurs tels que la sensibilité et le champ de vision de l'appareil utilisé, le protocole d'acquisition ainsi que les seuils statistiques utilisés, lesquels facteurs varieraient d'un centre à l'autre.

La TEP, tout comme l'IRMf, présente des avantages et des inconvénients. La TEP est moins invasive que le TAI et permet d'obtenir une localisation intrahémisphérique du langage. (Hunter et al., 1999 ; Tatlidil et al., 2000). Toutefois, elle présente une résolution spatiale modérée (5 à 20 mm) qui est inférieure à celle qu'offre l'IRMf (Hunter et al., 1999 ; Xiong et al., 1998). De plus, cette procédure est quelque peu invasive puisqu'elle nécessite une exposition à une substance radioactive, ce qui en limite l'utilisation chez des populations pédiatriques et saines (Hunter et al., 1999 ; Xiong et al., 1998). Finalement, compte tenu des coûts élevés de la TEP, cette technique n'est accessible que dans quelques centres dans le monde (Xiong et al., 1998).

2.4. Tomographie d'émission monophotonique (TEMP)

La tomographie d'émission monophotonique (TEMP) est une technique d'imagerie nucléaire qui permet de mesurer des fluctuations du débit sanguin régional cérébral. L'injection d'un traceur marqué par un émetteur gamma engendre la libération de photons simples. Les traceurs typiquement utilisés sont le L-Ethyl-Cysteinate-Dimere (ECD) et le hexaméthyl propylène-amine-oxime marqué au technécium 99 (^{99m}Tc -HMPAO). Les photons simples libérés sont détectés par une caméra monophotonique, permettant de localiser des variations du débit sanguin associées par exemple à l'exécution d'une tâche effectuée comparativement à une période de repos (Chiron, 2004 ; Ryvlin et Mauguière, 2004).

Tout comme la TEP, la TEMP est fréquemment utilisée auprès de patients épileptiques dans le but de localiser la zone épileptogène. Par ailleurs, cette technique a également fait l'objet de quelques études portant sur son potentiel de localisation des aires langagières. En effet, Borbély et al. (2003) ont montré chez 17 patients que des changements de flot sanguin régional, principalement observés dans le cortex frontal postero-inférieur gauche ou droit et dans le cervelet contralatéral à l'activation corticale, pouvaient être détectés à l'aide de la TEMP lors d'une tâche de fluence verbale. De plus, ces auteurs rapportent une concordance parfaite des résultats de latéralisation des régions cérébrales langagières entre la TEMP et le Doppler transcrânien (voir section ci-bas). Par contre, Beversdorf, Metzger, Nelson, Alonso et Kight (1995) n'ont observé aucune différence significative entre les variations de flot sanguin régional associées à une stimulation auditive passive de mots et celles enregistrées au repos chez des adultes neurologiquement sains. Toutefois, cette absence de différence entre les deux conditions pourrait être expliquée par une sensibilité insuffisante de la procédure TEMP utilisée dans cette étude ou par une incapacité des stimuli présentés à engendrer les changements sanguins anticipés (Borbély et al., 2003).

Les études impliquant la TEMP dans l'investigation de la latéralisation du langage sont donc limitées et les résultats obtenus sont contradictoires. De plus, aucune étude n'a été réalisée auprès d'une population épileptique pédiatrique ou n'a comparé directement la TEMP avec le TAI ou la stimulation corticale intracrânienne, qui sont pour le moment les techniques de référence dans l'évaluation de la dominance hémisphérique langagière. Les résolutions spatiale et temporelle de

cette technique sont relativement faibles et tout comme la TEP, l'injection d'une substance radioactive est requise, ce qui rend la procédure quelque peu invasive. Parallèlement, l'avantage majeur de la TEMP est le coût relativement faible de l'équipement et de la procédure comparativement à l'IRMf ou la TEP. Ainsi, cette technique pourrait éventuellement être utilisée lorsque d'autres méthodes non ou peu invasives telles que l'IRMf ou la TEP ne sont pas accessibles ou sont contre-indiquées (Borbély et al., 2003).

2.5. Magnétoencéphalographie (MEG)

La magnétoencéphalographie (MEG) permet de mesurer sur le scalp des changements transitoires d'un flux magnétique induits par des courants électriques intracellulaires provenant d'une large population de neurones pyramidaux logés dans le cortex cérébral (Barkley et Baumgartner, 2003 ; voir aussi Annexe 6 : Lasse et al., 2006). L'excellente résolution temporelle (moins de 1 msec) de la MEG surpasse celle de l'IRMf, de la TEP et de la TEMP (Barkley et Baumgartner, 2003). De plus, les nouvelles techniques de localisation de sources ont amélioré de façon importante sa résolution spatiale. Cette technique constitue donc un outil à considérer lors de l'évaluation préchirurgicale de patients épileptiques.

Actuellement, seulement quelques groupes de recherche étudient le potentiel de la MEG à localiser les aires langagières. Ces groupes ont démontré la capacité de cette technique à localiser le langage réceptif et expressif chez des participants neurologiquement sains (Bowyer et al., 2005 ; Papanicolaou et al., 1999 ; Salmelin, Hari, Lounasmaa et Sams, 1994 ; Simos, Breier, Zouridakis et Papanicolaou, 1998) ainsi que chez des patients présentant une épilepsie (Bowyer et al., 2004 ; Lee, Sawrie, Simos, Killen et Knowlton, 2006 ; Papanicolaou et al., 1999). Effectivement, Bower et ses collaborateurs (2004, 2005) ont observé des activations dans les aires de Broca et de Wernicke lors de l'administration de tâches de génération subvocale de verbes et de dénomination subvocale d'images chez des participants sains et épileptiques. De leur côté, Lee et al. (2006) ont montré chez des enfants et des adultes présentant une épilepsie réfractaire, une activation de l'aire de Wernicke associée à une tâche de reconnaissance auditive de mots. Une excellente concordance est également obtenue entre la MEG et la stimulation corticale intracrânienne (Bowyer et al., 2005 ; Castillo et al., 2001 ; Papanicolaou et al. 1999 ; Simos et al. 1999a,b) ainsi que le TAI (Bowyer et al., 2005 ; Breier

et al., 1999, 2001 ; Hirata et al., 2004 ; Kamada et al., 2006 ; Papanicolaou et al., 2004 ; Patariaia et al., 2005) et ce, tant chez des patients adultes que chez des enfants. Par exemple, Papanicolaou et ses collaborateurs (2004) ont obtenu une concordance de 87% entre les indices de latéralité mesurés à la MEG lors d'une tâche de reconnaissance de mots (langage réceptif) et au TAI, chez 100 patients épileptiques candidats à la chirurgie âgés de 8 à 56 ans. Les indices de latéralité calculés à partir des données MEG lors de tâches de génération de verbes et de dénomination d'images (langage expressif) montrent également une bonne concordance (96%) avec les indices de latéralité obtenus au TAI chez 24 patients âgés entre 10 et 59 ans (Bowyer et al., 2005). Finalement, compte tenu de sa bonne fiabilité test-retest (Breier, Simos, Zouridakis et Papanicolaou, 2000), la MEG permettrait également d'investiguer les patrons de réorganisation des aires du langage réceptif chez les patients présentant une épilepsie temporale gauche (Breier et al. 2005), une lésion cérébrale gauche, principalement frontale ou temporale, (Patariaia et al., 2004) ou suite à une lobectomie temporale gauche, la lobectomie temporale étant la procédure chirurgicale la plus souvent prodiguée chez des patients souffrant d'épilepsie réfractaire (Patariaia et al., 2005).

Certaines limites sont toutefois associées à la MEG. Tout comme l'IRMf, la MEG requiert que le patient reste immobile tout au long de l'examen, ce qui limite considérablement l'utilisation de cette technique auprès de populations épileptiques pédiatriques ou de patients présentant des troubles cognitifs ou comportementaux importants. Bien qu'il existe des études sur la localisation du langage expressif, la majorité des études de localisation des aires langagières avec la MEG ont investigué le langage réceptif afin d'éliminer la présence de mouvement oro-faciaux. Comme il existe maintenant des techniques permettant d'éliminer considérablement ces artéfacts de mouvements (Salmelin et al., 1994 ; Salmelin, Schnitzler, Schmitz et Freund, 2000), des études ultérieures pourront permettre d'évaluer le potentiel de la MEG dans la localisation des aires du langage expressif. Finalement, la MEG nécessite un équipement très coûteux et des professionnels spécialisés pour procéder aux enregistrements et à l'analyse des données. Ainsi, très peu de centres ont accès à cette technologie, ce qui limite considérablement l'utilisation clinique de la MEG dans le cadre d'évaluations préchirurgicales (voir Annexe 6 : Lassonde et al, 2006).

2.6. Doppler transcrânien (DTC)

Le doppler transcrânien (DTC) est une technique d'imagerie cérébrale basée sur le lien entre l'activité cérébrale et la perfusion sanguine. Le DTC implique une mesure continue de la vitesse du flot sanguin dans les artères cérébrales moyennes lors de l'exécution répétée d'une tâche. Les changements de vitesse du flot sanguin sont estimés par la différence mesurée par une sonde placée sur le scalp, entre la fréquence des ultrasons émis et la fréquence des ultrasons détectés (effet Doppler) (Deppe et al., 2000). Cette différence de fréquences dépend du mouvement des particules sanguines dans la région cérébrale enregistrée. Les changements sanguins survenant lors de l'exécution d'une tâche s'expriment en pourcentage relatif par rapport à un niveau de base dont la valeur est nulle (Pelletier et al., 2007). Par exemple, comparativement à une période de repos, l'exécution d'une tâche langagière devrait faire augmenter le flot sanguin dans les aires cérébrales responsables des fonctions du langage. Les changements de flot cérébral sont mesurés et moyennés pour chacun des hémisphères cérébraux. La différence entre les deux côtés permettrait d'identifier l'hémisphère le plus actif lors de la tâche langagière. Plusieurs études ont démontré l'efficacité du DTC à identifier l'hémisphère langagier dominant chez des adultes droitiers et gauchers neurologiquement sains, en mesurant les changements relatifs de flots sanguins dans les artères cérébrales moyennes gauche et droite qui sont localisées principalement sous l'os temporal (Basic et al., 2004 ; Knecht et al., 2000 ; Krach et Hartje, 2006 ; Markus et Boland, 1992 ; Vadikolias et al., 2007). Deppe et ses collaborateurs (2000) ont montré une forte concordance (95%) entre les indices de latéralité mesurés au DTC et à l'IRMf chez 13 adultes sains qui exécutaient une tâche de fluence verbale lors de ces enregistrements. Le DTC a également été utilisé auprès de populations épileptiques (i.e. Knake et al., 2006). Une bonne concordance a aussi été observée entre les résultats obtenus au DTC et à l'IRMf (Haag et al., 2006) ainsi qu'au TAI, chez les patients présentant une épilepsie. En effet, Knecht et al. (1998a) ont comparé les résultats du DTC lors d'une tâche de génération de mots à ceux du TAI chez 19 patients épileptiques candidats à la chirurgie. La dominance langagière concordait entre les deux techniques pour chacun des patients. De plus, une corrélation hautement significative était obtenue entre les indices de latéralité du langage calculés à l'aide des résultats obtenus au TAI et au DTC. Des résultats semblables ont également été rapportés par Knake et al. (2003) ainsi que par Rihs, Sturzenegger, Gutbrod, Schroth et Mattle (1999). Cependant, dans chacune de ces études, un certain nombre de patients a dû être exclu (7 à 21 %) à

cause d'une trop faible pénétration des ultrasons à travers l'os temporal due à une épaisseur importante de cet os chez certaines personnes. Ces différences individuelles sont principalement dépendantes de l'âge, du sexe et de la race (Halsey, 1990) et constituent une limite de la technique. Par ailleurs, la limitation majeure du DTC est sa faible résolution spatiale due au fait que les changements de flot sanguin sont mesurés sur tout le territoire vasculaire de l'artère ciblée (Deppe et al., 2000). Ainsi, la localisation intrahémisphérique du langage n'est pas possible avec le DTC, ce qui rend impossible la détection de patrons de réorganisation fonctionnelle intrahémisphérique présents chez certains patients. Par contre, cette technique est peu coûteuse et peut être répétée plusieurs fois chez un même patient, par exemple dans le cadre d'un suivi clinique. Une forte reproductibilité des résultats a d'ailleurs été démontrée lors d'études test-retest (Knecht et al., 1998b ; Lohmann, Dräger, Müller-Ehrenberg, Deppe et Knecht, 2005). Finalement, le DTC présente une bonne résistance aux artefacts de mouvements, ce qui rend cet outil facile à utiliser chez l'enfant ou les populations présentant un retard mental ou des troubles comportementaux ou cognitifs majeurs (Lohmann, Ringelstein et Knecht, 2006).

2.7. Stimulation transcrânienne magnétique répétée (STMr)

La stimulation transcrânienne magnétique répétée (STMr) est actuellement la seule technique non invasive qui permet d'interférer de façon temporaire avec l'activité cérébrale. Dans cette technique, une bobine, dans laquelle surviennent de rapides changements de courants électriques, est placée sur le scalp du participant. Ces changements rapides de courant induisent un champ magnétique orienté de façon orthogonale au scalp. Le champ magnétique traverse ce dernier, induit des courants électriques dans le cerveau et dépolarise des populations de neurones, permettant d'interférer avec l'activité cérébrale de la région située sous la bobine (Wassermann et al., 1999). Un système de neuronavigation et une IRM sont parfois utilisés afin d'augmenter la précision de l'aire cérébrale stimulée, améliorant ainsi la résolution spatiale de la technique.

La STMr a été utilisée afin de mieux comprendre les processus langagiers ou certains aspects de la parole. Par exemple, lorsqu'elle est appliquée sur l'aire de Broca pendant l'exécution d'une tâche de production langagière, la STMr provoque l'arrêt de la parole (Epstein et al., 1996, 1999 ; Flitman et al., 1998). Cette technique est considérée par certains chercheurs comme étant

l'homologue non invasif de la stimulation corticale intracrânienne (Abou-Khalil, 2007). Ainsi, elle pourrait s'avérer un outil efficace lors de l'investigation de la latéralisation du langage chez des patients épileptiques. Jennum, Friberg, Fuglsang-Frederiksen et Dam, (1994) ainsi que Pascual-Leone, Gates et Dhuna (1991) ont d'ailleurs mesuré une très bonne concordance (95 à 100%) entre la STMr et le TAI chez des patients épileptiques, quant à la latéralisation du langage. Par contre, dans une étude plus récente, Epstein et ses collaborateurs (2000) ont démontré des faiblesses de la STMr par rapport au TAI. En effet, dans cette étude, le TAI révélait un langage dans l'hémisphère gauche chez les 17 patients épileptiques participant à l'étude, alors que la STMr montrait un langage situé dans l'hémisphère gauche chez 12 de ces participants et un langage bilatéral ou situé dans l'hémisphère droit chez les cinq autres patients. Les auteurs rapportent que les déficits langagiers postopératoires observés chez certains des patients corrôlaient davantage avec les résultats obtenus au TAI, qu'avec ceux obtenus à la STMr. Les résultats du petit nombre d'études impliquant la STMr dans l'investigation de la latéralisation du langage sont donc peu concluants et limités à l'examen du langage expressif. Enfin, aucune étude utilisant la STMr n'a été réalisée auprès d'une population épileptique pédiatrique. D'autres études seraient donc nécessaires avant d'envisager l'inclusion de cette technique dans l'évaluation préchirurgicale des patients épileptiques. La STMr pourrait toutefois être utilisée de façon complémentaire à d'autres techniques telle que l'IRMf (Andoh et al. 2006).

Compte tenu des avantages et des limites de chacune des techniques présentées plus haut, le TAI et l'IRMf demeurent les procédures les plus utilisées pour investiguer la latéralisation du langage chez les candidats à une neurochirurgie. Toutefois, considérant les diverses limites quant à l'utilisation de ces techniques d'investigation de la latéralisation du langage chez la population pédiatrique et les populations présentant des limites cognitives et comportementales majeures, le développement de nouvelles méthodes semble primordial. Dans le cadre de la présente thèse, l'EEG ainsi que la SPIR ont été utilisées afin de développer des outils non invasifs pouvant être utilisés auprès de jeunes patients. Ces deux techniques seront brièvement décrites dans la prochaine section.

3. Les méthodologies

L'électrophysiologie cérébrale et la spectroscopie près du spectre de l'infrarouge, qui est l'une des applications possibles de l'imagerie optique, constituent des méthodes d'enregistrement non invasives de l'activité cérébrale. Ces techniques ont été utilisées avec succès auprès de jeunes enfants et de nouveau-nés. Elles constituent donc des méthodes de choix pour l'investigation de la latéralisation du langage chez des populations saines et cliniques, adultes et pédiatriques.

3.1. L'électrophysiologie cérébrale

L'électrophysiologie cérébrale permet d'enregistrer les fluctuations de l'activité électrique cérébrale au moyen d'électrodes de surface posées sur le scalp. Dans un cadre clinique, un enregistrement passif et continu à l'aide d'un nombre relativement restreint d'électrodes (entre dix et vingt) disposées sur l'ensemble de la convexité crânienne selon un système conventionnel international (système « 10-20 ») permet de mesurer l'activité cérébrale et de détecter la présence ou non d'anomalie cérébrale électrique, telle que de l'activité épileptique. Dans un cadre de recherche, des tâches sensorielles et cognitives peuvent être administrées au participant lors de l'enregistrement électrophysiologique permettant, par moyennage de plusieurs essais, d'obtenir des potentiels évoqués (PE) en réponse à des stimuli de diverses natures. Un potentiel évoqué se définit comme une mesure directe et non invasive de l'activité électrique cérébrale, reliée dans le temps à une stimulation sensorielle ou à un événement spécifique (Frenck-Mestre, Besson et Pynte, 1997). L'excellente résolution temporelle de cette technique permet de suivre avec une précision de l'ordre de la milliseconde l'apparition de diverses composantes de l'activité corticale cérébrale qui reflètent les différents stades du traitement de l'information sensorielle ou cognitive (Radeau, Besson, Fonteneau, et Castro, 1998). Ces composantes, qui sont généralement qualifiées d'ondes, sont définies dans le temps par leur latence d'apparition suite à l'apparition d'un stimulus spécifique. Elles sont également définies par leur amplitude qui se distingue du niveau de base soit par une déflexion négative (N) soit par une déflexion positive (P). Dans la présente thèse, la principale composante d'intérêt est l'onde N400; il s'agit donc d'une onde négative survenant en moyenne 400 ms après l'apparition d'un stimulus. Cette composante a été rapportée pour la première fois par

Kutas et Hillyard (1980a) qui ont mis en évidence la présence d'une large déflexion négative sur le tracé électroencéphalographique, à la suite de la détection d'une anomalie sémantique dans la lecture de phrases présentées visuellement. Les auteurs de cette étude rapportèrent que l'amplitude de la N400 variait avec le type et la sévérité de l'anomalie sémantique introduite dans la phrase. Ainsi, l'amplitude de la N400 enregistrée était plus importante suite à la présentation de la phrase « Je prends mon café avec du lait et du *charbon* », que celle enregistrée à la lecture de la phrase « Je prends mon café avec du lait et du *miel* ».

De nombreuses études ultérieures ayant porté sur la N400 ont mené à la définition de cette composante comme étant une onde négative à localisation centro-pariétale engendrée principalement par la détection d'une erreur sémantique (Connolly, D'arcy, Newman et Kemps, 2000) ou phonologique (Radeau et al., 1998) et qui survient entre 350 et 600 ms après le début du stimulus (Auchterlonie, Phillips et Chertkow, 2002; Kutas et Van Petten, 1988; Phillips et Lesperance, 2003). Les études portant sur cette onde ont impliqué jusqu'ici la présentation de paires de mots (Holcomb, 1993), de paires image - mot (Connolly, Byrne et Dyman, 1995), de phrases (Kutas et Hillyard, 1980a) et de textes (Van Berkum, Hagoort et Brown, 1999) impliquant ou non des erreurs sémantiques ou phonologiques. De plus, l'amplitude de la N400 est sensible à la fréquence des mots, au degré d'abstraction des mots, à la relation sémantique entre deux mots, à la probabilité d'apparition d'un mot dans un contexte donné et à la présentation répétée du même mot (Besson et Kutas, 1993).

Byrne, Dyman et Connolly (1995) ont développé une méthode d'évaluation du niveau de vocabulaire réceptif de jeunes patients souffrant de paralysie cérébrale par l'enregistrement de la N400. Byrne et al. utilisent une version informatisée du Peabody Picture Vocabulary Test - Revised (PPVT-R) (Dunn et Dunn, 1981) qui implique la présentation simultanée d'une image et d'un mot entendu. Dans cette tâche, la moitié des essais correspond à des paires image - mot correctement associées (congruents), c'est-à-dire que le mot entendu correspond à l'image présentée (ex. image d'un cheval et présentation du mot entendu cheval), tandis que dans l'autre moitié des essais, l'image et le mot ne correspondent pas (incongruents) (ex. image d'un cheval et présentation du mot entendu maison). Dans les paires images - mot congruentes, les mots choisis correspondent à un niveau précis de vocabulaire réceptif. Suite à l'administration de cette tâche à des patients

souffrant de paralysie cérébrale, les auteurs ont mis en évidence une amplitude de la N400 significativement moins importante lors des essais dans lesquels l'image et le mot étaient congruents que lors des essais dans lesquels les mots ne correspondaient pas aux images. Comme cette différence d'amplitude de l'onde N400 ne peut logiquement apparaître que si les mots et les images font partie du vocabulaire réceptif du sujet, le seuil d'apparition des différences significatives d'amplitude de la N400 entre les deux types d'essais a été utilisé pour déterminer le niveau du vocabulaire réceptif du participant.

Bien que la majorité des études sur la N400 implique des tâches verbales, la composante N400 peut également être engendrée par la détection d'incongruités entre des stimuli non verbaux comportant de l'information sémantique, comme des images ou des sons de l'environnement (Fogelson, Loukas, Brown & Brown, 2004; Jost, Hennighausen & Rosler, 2004; Lebrun et al. 2001; Orgs, Lange, Dombrowski & Heil, 2006, 2007; Polich, 1985; Van Petten & Rheinfelder, 1995). Il est intéressant de noter que des patrons spatio-temporels différents ont été rapportés dans le cas de la composante « N400 verbale » typique et dans celui de la « N400 non verbale », suggérant l'implication de populations neuronales différentes pour les tâches verbale et non verbale. Bien que les résultats des études portant sur l'analyse des sources de la « N400 verbale » soient quelque peu contradictoires quant à la latéralité des générateurs de cette composante, les sources les plus communément rapportées se situent dans le lobe temporal gauche, accompagnées d'une contribution moindre du lobe temporal droit (D'Arcy, Connolly, Service, Hawco & Houlihan, 2004, D'Arcy, Service, Connolly, & Hawco, 2005; Halgren et al., 2002; Helenius, Salmelin, Service & Connolly, 1998, 1999; Simos, Basile & Papanicolaou, 1997). Les sources de la composante « N400 verbale » semblent donc situées dans l'hémisphère langagier dominant. À notre connaissance, aucune étude électrophysiologique n'a encore porté sur la localisation des générateurs de la « N400 non verbale ».

Toutes ces études démontrent l'efficacité de l'électrophysiologie à étudier de multiples facettes du langage chez différentes populations. Cette technique permet, par l'analyse de la composante N400, d'évaluer le traitement sémantique lors de l'administration d'une tâche verbale ou non verbale. L'utilisation d'un nombre élevé d'électrodes lors de l'enregistrement électrophysiologique (électrophysiologie à haute densité, EEG-HD) permettrait de mener des

analyses plus poussées de la N400, par exemple des analyses de sources qui peuvent indiquer les générateurs cérébraux de la « N400 verbale » et de la « N400 non verbale », afin d'investiguer la latéralisation du langage. Aucune étude n'a par contre encore utilisé l'analyse de potentiels évoqués reliés aux événements enregistrés par EEG-HD dans ce but précis. Une première étape en ce sens serait de vérifier si les aires cérébrales qui engendrent la « N400 verbale » et la « N400 non verbale » sont distinctes et correspondent respectivement aux régions responsables de l'activité langagière et à celles en charge du traitement auditif de stimuli non verbaux.

D'autres études portant sur la N400 et ses générateurs pourraient éventuellement mener à l'élaboration d'un protocole d'investigation de la latéralisation du langage. Compte tenu de son caractère non invasif, de son faible coût et de sa flexibilité d'utilisation auprès de multiples populations (voir Annexe 6. Lassonde et al., 2006), la technique de PE enregistrés par EEG-HD constituerait une technique d'évaluation de la latéralisation du langage sécuritaire, accessible et facilement applicable à de jeunes enfants et des adultes présentant une épilepsie.

3.2. L'imagerie optique

L'imagerie optique est une technique relativement récente qui permet de visualiser l'activité fonctionnelle cérébrale lors de stimulations motrices, sensorielles (Maki, Yamashita, Watanabe et Koizumi, 1996) ou cognitives (Koizumi et al., 1999). Cette technique est basée sur la mesure des paramètres de migration des photons provenant de sources de lumière près du spectre de l'infrarouge (entre 680 et 1000 nm) qui sont dirigées sur la tête du sujet (Fabiani, Gratton et Corballis, 1996). Les photons voyagent dans les tissus cérébraux selon une trajectoire courbe tout en étant absorbés et dispersés différemment par chacun des tissus cérébraux. Certains photons sont ensuite récupérés par des détecteurs posés sur le scalp du participant (pour une revue voir Gratton et Fabiani, 2007).

L'imagerie optique permet de mesurer à la fois un signal rapide et un signal lent qui représentent respectivement l'activité neuronale et les changements régionaux des concentrations d'oxygène et d'hémoglobine dans les tissus nerveux (Gratton et Fabiani, 2001a ; Gratton et Fabiani, 2001b; Gratton et Fabiani, 2007). Le signal rapide (EROS de l'anglais *Event-Related Optical Signal*) a une excellente résolution temporelle puisqu'il est corrélé temporellement avec l'activité électrique neuronale, de sorte que sa résolution temporelle se compare avec les techniques d'électrophysiologie. Ce signal est en fait le reflet des changements du coefficient de dispersion de la membrane neuronale, mesurés lors de potentiels d'action. Les changements biophysiques survenant lors d'un potentiel d'action normal et qui engendrent un changement du coefficient de dispersion des tissus, ne sont pas bien connus, mais une augmentation de la perméabilité de la membrane au sodium serait en cause (Cohen, 1973). Tout comme les potentiels évoqués enregistrés à l'EEG, l'EROS permet, par moyennage de plusieurs essais, de mesurer directement l'activité neuronale reliée dans le temps à un événement spécifique. Toutefois, le ratio signal/bruit de l'EROS est très faible. Ainsi, un très grand nombre d'essais est requis afin d'augmenter ce ratio et d'obtenir un signal clair, augmentant à plusieurs heures le temps d'acquisition des données. L'EROS est donc difficilement utilisable auprès d'une population clinique, spécialement si celle-ci est composée de jeunes patients.

Le signal lent, aussi appelé spectroscopie près du spectre de l'infrarouge (SPIR), reflète quant à lui les changements des caractéristiques d'absorption des tissus cérébraux (Boas et al., 2001). Il permet de mesurer les changements hémodynamiques associés à l'activité neuronale (Villringer, Plank, Hock, Schleinkofer et Dirnagl, 1993). Une activation cérébrale engendrera des fluctuations du flot sanguin qui entraîneront à leur tour des changements de concentrations d'oxy-hémoglobine (HbO) et de déoxy-hémoglobine (HbR). La HbO et la HbR présentent différents coefficients d'absorption de la lumière près du spectre de l'infrarouge (Boas et al. 2001). Ainsi, l'utilisation simultanée de deux longueurs d'ondes permettra de mesurer séparément les changements de concentration de ces deux substances. La quantité de lumière détectée provenant de chacune des longueurs d'ondes reflétera les concentrations de HbO et de HbR dans les régions cérébrales enregistrées (pour une revue voir Villringer et Chance, 1997). Comparativement à l'EROS, la SPIR a une résolution temporelle beaucoup plus faible, puisqu'elle mesure des changements hémodynamiques qui surviennent de 100 ms à quelques secondes après l'activité neuronale. Par contre, la SPIR détient une résolution spatiale (inférieure à 1 cm) qui est supérieure à celle de l'EROS (Gratton et Fabiani, 2007). Compte tenu de son ratio signal/bruit qui est beaucoup plus élevé, la SPIR permet des enregistrements rapides, nécessitant l'enregistrement d'un nombre restreint de blocs ou d'essais, ce qui rend cette technique facilement applicables à des populations cliniques. Ainsi, les recherches effectuées dans le cadre de cette thèse porteront uniquement sur le signal lent, la SPIR.

Quelques études ont récemment suggéré que la SPIR pourrait être utilisée pour l'évaluation de la latéralisation du langage (Watanabe et al., 1998, 2000; Kennan, Kim, Maki, Koizumi, & Constable, 2002; Noguchi, Takeuchi et Sakai, 2002; Watson, Dodrill, Farrell, Holmes et Miller, 2004). Par exemple, Kennan et al. (2002) ont démontré que la SPIR pouvait être utilisée chez des participants neurologiquement sains afin d'évaluer la latéralisation de l'activité des aires préfrontales lors d'une tâche langagière, résultats qu'ils ont validés à l'aide de l'IRMf. De leur côté, Watanabe et al. (2000) ont mis en évidence une forte corrélation entre l'efficacité de la SPIR à investiguer la latéralisation du langage et celle du TAI chez une population épileptique.

Comparativement à d'autres techniques d'imagerie cérébrale, la SPIR présente certains avantages (Gratton et Fabiani 2001a, 2001b; Villringer et Chance 1997). D'abord, elle rend possible une mesure indépendante des changements de concentration de HbO et de HbR, permettant une meilleure compréhension des phénomènes hémodynamiques survenant lors d'une activité cérébrale. De plus, son équipement est portable (Hintz et al. 2001 ; Liebert et al. 2006) et moins coûteux que l'IRMf, la MEG ou la TEP (Gratton et Fabiani, 2001a, 2001b ; Gratton, 1997). Comme cette technique est non invasive, la SPIR peut être effectuée à plusieurs reprises chez un même patient (Gratton et Fabiani, 2001a, 2001b). Finalement, elle n'impose pas de restriction de mouvements ou de verbalisation, ce qui rend cette technique facile à utiliser avec des populations présentant d'importants troubles cognitifs ou comportementaux, et avec de jeunes enfants (Hintz et al. 2001 ; Wilcox, Bortfeld, Woods, Wruck et Boas, 2005, 2008).

Un désavantage potentiel de la SPIR est la faible pénétration des photons dans les tissus cérébraux (entre 3 et 5 cm), ce qui peut limiter, voire empêcher, l'enregistrement de données provenant de structures profondes ou sous-corticales. Cependant, cela ne devrait pas avoir de répercussions sur l'enregistrement d'activations langagières qui originent principalement dans des régions situées en surface du cortex. L'absorption de la lumière par les cheveux denses et foncés peut également diminuer la pénétration de la lumière. Néanmoins, une résolution spatiale de moins d'un centimètre peut être obtenue chez la majorité des participants, permettant une localisation inter et intrahémisphérique des fonctions langagières.

Tout comme les potentiels évoqués, la SPIR est une technique non invasive et sécuritaire. De plus, quelques études récentes (i.e. Kennan et al., 2002 ; Watanabe et al., 2000) suggèrent que cette méthode d'enregistrement est efficace pour observer la latéralisation du langage. La SPIR pourrait donc constituer un outil précieux d'évaluation de la latéralisation du langage chez des patients épileptiques.

4. Les objectifs expérimentaux

À la lumière des travaux recensés dans la littérature, l'objectif principal de cette thèse est de développer des techniques d'investigation non invasives de la latéralisation du langage à l'aide de PE enregistrés par EEG-HD et de la SPIR. Ces nouveaux outils permettraient de pallier aux limites des techniques actuellement disponibles, pouvant ainsi être utilisés auprès de jeunes enfants et de populations présentant des troubles cognitifs et comportementaux majeurs. Les patients épileptiques pourraient ainsi bénéficier des nouvelles technologies plus faciles à utiliser, moins dangereuses et plus confortables, et qui pourraient éventuellement remplacer les procédures invasives existantes.

4.1. Première étude : étude de potentiels évoqués reliés aux événements enregistrés par électrophysiologie à haute densité

L'objectif de cette première étude est de préciser si la « N400 verbale » et la « N400 non verbale » sont des composantes distinctes, générées par des populations différentes de neurones. Afin de répondre à cette question, une tâche verbale et une tâche non verbale, engendrant respectivement une "N400 verbale" et une "N400 non verbale", ont été administrées à neuf participants neurologiquement sains lors d'enregistrements de PE à l'aide de EEG-HD. La tâche verbale est une version francophone de la tâche utilisée par Connolly et al. (1995) présentée plus haut (section 4.1. L'électrophysiologie). Ainsi, des associations congrues et incongrues d'images et de mots ont été présentées aux participants, permettant de mesurer une « N400 verbale ». En contraste, la tâche non verbale utilisée impliquait la présentation d'associations de sons de l'environnement et d'images congrues (ex : un son d'hélicoptère présenté avec une image d'hélicoptère) et incongrues (ex : un son de rires présenté avec une image d'hélicoptère), provoquant l'apparition d'une « N400 non verbale ». Des analyses de sources sur chacune de ces composantes ont ensuite été effectuées afin de localiser les générateurs cérébraux responsables du traitement d'incongruités sémantiques de nature verbale et non verbale. Bien que des sources localisées dans l'hémisphère gauche soient généralement associées à la « N400 verbale » (voir plus haut : section 4.1. L'électrophysiologie), aucune étude électrophysiologique n'avait été menée jusqu'à date, pour identifier les sources de la « N400 non verbale ».

Notre hypothèse de recherche principale stipulait que les deux ondes N400s sont des potentiels évoqués distincts provenant de régions cérébrales différentes. Plus précisément, nous envisagions que les analyses de sources montreraient que la « N400 verbale » proviendrait de générateurs cérébraux situés dans les régions temporales gauches, alors que la « N400 non verbale » serait générée par des populations de neurones localisées dans le lobe temporal droit.

Cette étude constitue un premier pas dans l'évaluation du potentiel de l'analyse des PE enregistrés par EEG-HD à investiguer la latéralisation du langage.

4.2. Deuxième étude : étude de spectroscopie près du spectre de l'infrarouge

La deuxième étude avait pour objectif d'investiguer le potentiel de la SPIR à évaluer la latéralisation du langage chez différentes populations. Pour ce faire, des adultes et des enfants neurologiquement sains ou souffrant d'épilepsie ont effectué une tâche de fluence verbale lors d'enregistrements de SPIR. Les résultats ont ensuite été comparés à ceux obtenus précédemment au TAI et/ou à l'IRMf.

Notre hypothèse de recherche était que les changements hémodynamiques mesurés par la SPIR lors de la passation d'une tâche de fluence verbale se situeraient dans le même hémisphère que celui qui avait été déterminé comme étant dominant lors de l'administration du TAI et/ou d'une IRMf.

Cette étude constitue les premiers travaux visant à évaluer le potentiel de la SPIR pour investiguer la latéralisation du langage dans une population pédiatrique. De plus, elle propose une technique non invasive alternative de localisation des aires langagières pouvant être utilisée chez des patients qui présentent une épilepsie réfractaire et qui ne pourraient être soumis aux techniques existantes telles que le TAI ou l'IRMf, compte tenu de leur jeune âge ou de leur condition neurologique.

4.3. Troisième étude : étude de cas de spectroscopie près du spectre de l'infrarouge

Cette troisième étude est une étude de cas réalisée chez un jeune garçon de neuf ans, qui ne s'exprime qu'en Yiddish et qui présente une épilepsie réfractaire à la médication. Les études retrouvées dans la littérature ainsi que la deuxième étude du présent travail ont démontré que la SPIR peut être utilisée afin d'évaluer la latéralisation du langage expressif chez les adultes (Kennan et al., 2002; Noguchi et al., 2002; Watanabe et al., 1998; Watson et al., 2004) ainsi que chez les enfants présentant une épilepsie (voir étude 2). Cependant, afin de mener une exploration complète de la localisation du langage, l'évaluation préchirurgicale devrait également permettre d'évaluer la latéralisation du langage réceptif. Dans un cerveau sain, les langages expressif et réceptif originent de régions cérébrales différentes, soit respectivement l'aire de Broca (région inféro-postérieure du lobe frontal) et l'aire de Wernicke (portion postérieure des gyri temporaux moyen et supérieur, et lobule pariétal inférieur). Chez les patients épileptiques, les langages expressif et réceptif pourraient donc être affectés différemment en fonction de la localisation du foyer épileptique. Par exemple, une épilepsie frontale gauche pourrait interférer avec le langage expressif, alors qu'une épilepsie temporale gauche affecterait davantage le langage réceptif. Ainsi, chacun des deux types de langage pourrait être sujet à une réorganisation fonctionnelle indépendante et distincte. Cette possible réorganisation fonctionnelle doit être prise en compte, puisqu'elle pourrait influencer significativement le pronostic cognitif et langagier post-chirurgical.

L'objectif de cette étude était donc d'utiliser la SPIR afin d'évaluer la latéralisation du langage expressif et du langage réceptif chez un jeune garçon présentant une épilepsie réfractaire et chez qui le TAI et l'IRMf n'ont pu fournir de résultats concluants. À notre connaissance, cette étude est la première tentative à utiliser la SPIR dans le cadre d'une évaluation préchirurgicale du langage réceptif.

4.4. Quatrième étude : étude de cas de spectroscopie près du spectre de l'infrarouge

Cette quatrième et dernière étude est une étude de cas d'un jeune garçon de 10 ans présentant une épilepsie réfractaire non lésionnelle (dont la cause n'a pu être attribuée à une anomalie anatomique identifiable à l'imagerie par résonance magnétique). Tout comme dans la deuxième étude, la SPIR est utilisée afin de localiser les aires du langage expressif. Un enregistrement continu et simultané EEG-SPIR a également été fait dans le but de localiser la zone épileptogène. Dans la littérature, certains auteurs rapportent le potentiel de la SPIR à localiser la zone épileptogène (Sokol, Markand, Daly, Luerseen et Malkoff, 2000; Watanabe et al., 2000 Watanabe, Nagahori et Mayanagi, 2002). Toutefois, dans ces études, un nombre restreint de canaux d'enregistrement SPIR était utilisé et les crises épileptiques enregistrées étaient en grande partie chimiquement induites. L'objectif de la présente étude est donc d'évaluer le potentiel de l'enregistrement continu et simultané EEG-SPIR pour la localisation de la zone épileptogène chez un jeune patient présentant une épilepsie réfractaire. Un nombre élevé de canaux de SPIR a été utilisé pour enregistrer les changements hémodynamiques engendrés par les crises épileptiques spontanées. Ainsi, les résultats obtenus lors d'enregistrements EEG-SPIR ont été comparés à ceux de l'EEG-IRMf, de l'EEG-MEG, de la TEMP, de la TEP et de l'électrocorticographie intracrânienne obtenus dans le cadre d'une évaluation pré-chirurgicale.

Notre hypothèse était que l'enregistrement simultané EEG-SPIR mettrait en évidence une zone épileptogène située dans les mêmes aires cérébrales que celles identifiées par l'EEG-IRMf, l'EEG-MEG, la TEMP, la TEP et la stimulation corticale intracrânienne. Cette étude de cas constitue la première étude utilisant un nombre important de canaux SPIR pour enregistrer de l'activité épileptique spontanée afin de localiser la zone épileptogène chez un enfant.

Articles

ARTICLE 1

**Soumis à
Neuropsychologia
2008**

Gallagher A, Béland R, Vannasing P, Bringas ML, Valdes-Sosa P, Ojela A, Rodriguez J, Lassonde M. (en révision depuis le 2 février 2008). N400 electrophysiological component dissociation between linguistic and non-linguistic processing: a source analysis study. Neuropsychologia

N400 electrophysiological component dissociation between verbal and nonverbal processing: a source analysis study

Gallagher, A.¹, Béland, R.², Vannasing, P.¹, Bringas, M. L.³, Valdes Sosa, P. A.⁴ & Lassonde, M.¹

1. Centre de Recherche, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal, Canada;
2. Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, Canada;
3. International Center for Neurological Rehabilitation (CIREN), Havana, Cuba
4. Centro de Neurociencias, Havana, Cuba ;

Correspondence : Maryse Lassonde, Canada Research Chair in Developmental Neuropsychology, Département de Psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succusale Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Shortened title: Verbal and nonverbal processing pathways

ABSTRACT

The N400 component is commonly associated with the detection of verbal incongruity. A few studies have shown that the N400 can also be elicited by nonverbal stimuli. Different spatiotemporal patterns were observed between the typical “verbal N400” and the “nonverbal N400”, suggesting distinct cerebral generators. The aim of this study was to investigate the presence of an N400 in response to verbal and nonverbal stimuli, and to specify anatomical sources of both N400s. For this purpose, picture-word and environmental sound-picture associations, either congruent or incongruent were presented to nine young healthy adults during high-density ERP recordings. Standard electrophysiological analyses confirmed that the N400 was not specific to verbal incongruity but was also elicited by environmental sound-picture incongruent associations. Different topographic distributions were obtained for the “verbal N400” and “nonverbal N400”. Bayesian Model Averaging (BMA) distributed source analysis showed that the “verbal N400” generators were located in the left superior temporal gyrus, whereas the sources of the “nonverbal N400” were identified in the right middle and superior temporal gyri. Detection of verbal incongruities thus recruited cerebral areas commonly associated to language processing, whereas that of environmental sound incongruities recruited right cerebral regions usually associated with auditory processing of nonverbal stimuli. The verbal and nonverbal N400s thus appear to be different components, which are elicited by similar cognitive processing assumed by different cerebral areas depending on the type of incongruity. The present findings support the existence of parallel pathways for the processing of verbal and nonverbal semantic incongruities.

Key words : Event-related potentials (ERPs), incongruity, semantic, environmental sounds, distributed source model.

Introduction

Event-related potentials (ERPs) provide an online measure of cortical activity (Brandeis & Lehmann, 1986) and have been useful in studying cognitive processes. More specifically, some ERP components, such as the N400, provide information on semantic processing. The N400 is a negative deflection, which peaks between 350 and 600 ms after stimulus onset (Auchterlonie, Phillips & Chertkow, 2002; Kutas & Van Petten, 1988; Phillips & Lesperance, 2003). This component was originally observed when subjects read visually presented sentences that ended with semantically incongruent words (Kutas & Hillyard, 1980a, 1980b). The N400 would then reflect the participant's reprocessing of the unusual or unpredictable sentence ending. Kutas and Hillyard (1984) further showed that the degree of unpredictability, and not only that of semantic incongruity, could increase the amplitude of the N400.

The N400 was also elicited in tasks resorting to word pairs presented either visually or auditorily, (Holcomb, 1993; Kutas & Hillyard, 1989), to word-picture pairs (Connolly, Byrne & Dyman, 1995) and to short texts (Van Berkum, Hagoort & Brown, 1999) containing a semantic incongruity. For instance, Connolly et al. (1995) created a computer-based adaptation of the Peabody Picture Vocabulary Test - Revised (PPVT-R) (Dunn & Dunn, 1981). This task consisted of a simultaneous presentation of a picture and an auditory word stimulus. Half of the picture-word pairs were correctly associated (e.g. the heard word was "ball" and the picture was that of a ball) (matched pair), whereas the other half of pairs were not (e.g. the heard word was "car" and the picture was that of a ball) (mismatched pair). Mismatched pairs elicited significantly larger amplitudes of the N400 than matched pairs. A French adaptation of this task was developed for the present study.

Although the vast majority of the studies on the N400 were carried out in the language domain, the N400 component can also be elicited in response to detection of incongruity involving nonverbal meaningful stimuli, such as pictures and environmental sounds (Fogelson, Loukas, Brown & Brown, 2004; Jost, Hennighausen & Rosler, 2004;

Lebrun et al. 2001; Orgs, Lange, Dombrowski & Heil, 2006, 2007; Polich, 1985; Van Petten & Rheinfelder, 1995). Interestingly, different spatiotemporal patterns were observed for the typical “verbal N400” and the “nonverbal N400” component, also called N300 due to its shorter latency. The “verbal N400” component is defined as a centroparietal negative wave (Kutas & Hillyard, 1980a, 1982), whereas the “nonverbal N400” is defined as a fronto-central negative component (Ganis, Kutas & Sereno, 1996; Holcomb & McPherson, 1994; Van Petten & Rheinfelder, 1995). A right-greater-than-left asymmetry was associated to the “verbal N400” (Kutas & Hillyard, 1980a, 1982), whereas the opposite left-greater-than-right asymmetry was reported for the “nonverbal N400” (Lebrun et al. 2001; Orgs et al. 2006; Plante, Van Petten & Senkfor, 2000; Van Petten & Rheinfelder, 1995). Finally, compared to the “verbal N400”, a shorter latency was observed for the “nonverbal N400” (Orgs et al. 2006). The observed differences in the spatio-temporal distribution of the two N400s suggest the implication of different neuronal populations in verbal and nonverbal tasks. Hence, the “verbal N400” and “nonverbal N400” components would appear to be generated in different cerebral regions.

Using a dipole model, MEG studies identified a left postero-superior temporal lobe source for the “verbal N400” (Helenius, Salmelin, Service & Connolly, 1998, 1999; Simos, Basile & Papanicolaou, 1997). However, one study (Mäkela, Mäkinen, Nikkilä, Ilmoniemi & Tiitinen, 2001) reported bilateral auditory cortex generators for the same component. Some EEG studies using a dipole model also identified “verbal N400” sources along the left perisylvian cortex (D’Arcy, Connolly, Service, Hawco & Houlihan, 2004, D’Arcy, Service, Connolly, & Hawco, 2005) while others reported right frontal and bilateral temporal generators (Hamm, Johnson & Kirk, 2002). Sources in bilateral inferior, middle, and superior temporal regions, inferior frontal and insular areas, anterior cingulate as well as occipito-temporal, and occipital areas have also been reported (Silva-Pereyra et al. 2003).

Distributed source models have also been used to localize the “verbal N400” sources. Halgren et al. (2002) presented sentences ending with semantically congruous or incongruous words visually to healthy adults during MEG recording. They found a “verbal N400” occurring at around 250 ms that originated from the left Wernicke’s area. The N400 activation spread subsequently at about 270 ms to the anterior temporal sites, and later, to Broca’s area at about 300 ms, to finally advance, at about 370 ms, to the anterior orbital and fronto-polar cortices. In contrast, Haan, Streb, Bien, & Rosler (2000) found a very broad and scattered distribution of “verbal N400” generators that they attributed to important inter-individual differences that impeded an accurate localization of the sources. To sum up, investigation of the N400 component revealed a large variability in its spatial location and the identification of the “verbal N400” generators remains a controversial issue. However, although there is no consensus with respect to the laterality of the “verbal N400” generators, the most common source of the scalp N400 appears to be located in the left temporal lobe, with a smaller but substantial contribution from the right temporal lobe (see Table 1). Considering the right-greater-than-left asymmetry typically characterizing the “verbal N400” topography, the localization of generators in the left hemisphere may appear counterintuitive (Van Petten & Rheinfelder, 1995). This apparent contradiction can be explained by the neural activity in one hemisphere (due to the geometric orientation of the active neuron population) that can generate larger voltage fields over the opposite hemisphere. The right-greater-than-left asymmetry in the topography of the N400 thus results from the predominance in the left hemisphere of sources that are “radially” oriented.

Include Table 1 around here

To our knowledge, no electrophysiological studies have so far been conducted in order to identify the cerebral generators of the “nonverbal N400” although one source analysis study has been conducted on the N300 elicited by mismatched associations between written words and pictures (Hamm et al. 2002). This N300; however, does not correspond *stricto sensu* to a “nonverbal N400”, because it was elicited by a mismatched association between a verbal stimulus (written word) and a picture (nonverbal stimulus).

The present set of experiments aims to clarify whether or not the “verbal” and the “nonverbal N400” are distinct components generated by different groups of neurons. Among the nonverbal sounds, environmental sounds are those that received the most attention. Environmental sounds are construed as the best nonverbal stimuli homologous to human speech because they have a complex spectral structure, and because they are easily identifiable (Thierry, Giraud & Price, 2003). Results of the studies conducted with brain-damaged patients (Schnider, Benson, Alexander & Schnider-Klaus, 1994) as well as with normal subjects using fMRI (Opitz, Mecklinger & Friederici, 2006) or PET (Thierry et al. 2003; Thierry & Price, 2006; Zatorre, Bouffard & Belin, 2004) indicated that environmental sounds are processed in the right hemisphere. Environmental sounds are thus well-suited stimuli to use in a task eliciting a “nonverbal N400” because the generators of this component are likely to be located in the right hemisphere, in contrast with the “verbal N400” whose generators are generally located in the left hemisphere (D’Arcy et al. 2004, D’Arcy et al. 2005; Halgren et al. 2002; Helenius et al. 1998, 1999; Simos et al. 1997). The present study constitutes the first attempt to investigate anatomical sources of both the “verbal N400” and “nonverbal N400”. To this end, picture-auditory word and environmental sound-picture pairs that were erroneously or correctly matched were presented to participants during ERP recording. Source analyses based on a distributed Bayesian model averaging (BMA) approach (Trujillo-Barreto, Aubert-Vázquez & Valdés-Sosa, 2004) were performed on both N400 components.

Methods

Participants

The sample was composed of 10 young healthy adults (five males, age range = 20-28 years with a mean age of 24.78 years, 8 right-handers). The data from one male participant had to be rejected because of electrophysiological artefacts. Informed consent was obtained from all participants. The project was approved by the Ethics Committees of the Sainte-Justine and Notre-Dame University of Montreal Hospital Centers and was

therefore performed in accordance with the ethical standards stated in the 1964 Declaration of Helsinki. Moreover, all participants gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

Tasks and Stimuli

All participants performed two tasks 1) the environmental sound task, which consisted of determining whether a presented picture was congruent or not to an environmental sound (nonverbal task) and 2) the lexical task, consisting in determining whether an auditory word was congruent or not to a picture (verbal task).

Environmental sounds

The 180 environmental sounds (for example, bird songs, car noises, waterfall sounds, etc.) used in this study were taken from the *Sounds Effects Library* created by LucasFilm Ltd & Sound Ideas. Onset and offset of each sound was determined using Cool Edit Pro™ software allowing the creation of sounds that lasted exactly 2383 ms. Environmental sounds were presented with Optimus 40232 model XTS24 speakers. Ninety environmental sounds were correctly associated to a picture (e.g. the noise of a helicopter paired with the picture of a helicopter) and 90 others were incorrectly paired to the same set of pictures (e.g. a laugh, paired with the picture of a helicopter).

Words

All 180 words were digitally recorded in stereo in a male voice using Cool Edit Pro™ software. Word duration varied from 327 to 1104 ms, with a mean duration of 684 ms. Onset and offset of each word were determined visually with PRAAT™ software based on the word's digitized waveform, allowing precise cutting of each word. Words were presented with Optimus 40232 model XTS24 speakers. The 90 auditory words correctly associated with a picture were taken from the EVIP. The 90 words that were erroneously matched to the same set of pictures were selected from different word lists

(Alario & Ferrand, 1999; Bonin, Peereman, Malardier, Méot & Chalard, 2003; Chalard, Bonin, Méot, Boyer & Fayol, 2003; Ferrand, Grainger & New, 2002). They were paired with the set of congruent words based on acquisition age, number of syllables, lexical category, and the phonetic features of the first phoneme, which was either a voiced or unvoiced stop (e.g. b, t) or voiced or unvoiced fricative (e.g. v, f). In the incongruent pairs, the auditory word and the picture did not belong to the same semantic category nor did they share phonological similarity. For instance, the picture of a drum (the French word for drum is “tambour”) was paired with the heard word “canon” (meaning “cannon” in English).

Pictures

All 180 pictures paired with auditory stimuli (environmental sounds and words) were simple black and white drawings of 420 x 315 pixels (a visual angle of approximately 7 degrees) taken from the *Échelle de Vocabulaire en Images Peabody (EVIP)* (Dunn, Thériault-Whalen & Dunn, 1993), the French version of the PPVT-R, and from various web sites. Pictures derived from *EVIP* A and B booklets were selected among items from lowest performance levels and were electronically digitized with ScanJet 5300C HPTM and PrecisionScanTM 3.03 software. All pictures were resized to a 1024 x 768 pixels resolution using Adobe Photoshop software and were presented in the middle of a ViewSonic Professional Series P225F screen (refreshing rate of 75 Hz), which was placed 85 cm from the subject. Timing and sequence of pictures were controlled by a computer using MatLab 6.5 software and auditory stimuli were presented by a Tucker-Davis System (RP2.1; Real-time Processor). In each task, all pictures were presented twice because the same set of pictures was used for both congruous and incongruous pairs.

Pilot studies indicated that the N400 was best elicited with the sound preceding the picture in the environmental sound task and the opposite was found for the lexical task. Figure 1a illustrates the procedure used in the environmental sound task. Ninety pictures were paired with a congruent and an incongruent environmental sound. Each

trial consisted of an environmental sound which appeared 1400 ms before the picture onset and remained audible during picture presentation and 483 ms after the offset of the picture. The duration of the picture presentation was 500 ms. A trigger was placed at the beginning of the presentation of each picture and was used to time-lock EEG sampling to picture onset.

In the lexical task (see Fig. 1b), another set of 90 pictures was paired with a congruent and an incongruent word. Each trial consisted of a picture, which appeared 700 ms before the onset of the auditory word and remained visible during the auditory word presentation (mean duration was 684 ms) and 1000 ms after the offset of the word. A trigger was placed at the beginning of each word and was used to time-lock EEG sampling to word onset.

Include Fig. 1 about here

Procedure

Participants performed both the lexical and environmental sound tasks in dim light while sitting in a comfortable chair in a sound-proof, electrically shielded room. Both tasks were composed of 4 practice trials followed by 180 experimental trials, and were administered during electrophysiological recording (see "Electrophysiological recording" section). The order of trial presentation was pseudo-randomized for both tasks; all trials were presented randomly with the exception of trials with the same picture, which were separated by at least one other trial. A 2-second inter-trial interval consisted of a blank screen with a central fixation cross (« + »). Tasks were divided in four blocks of 45 trials. Short periods of rest (1-2 minutes) were given to participants between blocks to reduce fatigue and eye strain. All participants performed both tasks twice in order to increase the total number of trials from 180 to 360 in each task, for a total testing duration that did not exceed two and a half hours including electrode placing, experiment, and electrode location digitalization. During the placing of the electrodes and

the subsequent digitalization, which both took approximately 60 minutes; the participant was quietly watching a movie.

During both tasks, the participant responded bimanually on a keyboard to each trial by pressing two green buttons when the auditory and visual stimulus association was congruent, and by pressing two red buttons when the association was incongruent. A bimanual response was selected in order to eliminate unilateral cortical activation that would have been associated with mono-manual responses. All participants were asked to avoid blinking while the sound was audible (environmental sound task) or the picture was visible (lexical task), and to blink between trials, if needed.

The environmental sound task was administered prior to the lexical task in order to prevent as much as possible, the subjects from verbalizing the visual and auditory stimuli of the environmental sound task. Indeed, the lexical task involved heard words that automatically recruit language processing. Hence, the administration of the lexical task prior to the environmental sound task would likely have accustomed and encouraged the participant to adopt a linguistic strategy in performing the subsequent environmental sound task.

Electrophysiological recording

EEG activity was recorded from 128 Ag/AgCl electrodes with a NeuroScan Synamps 2TM system at a sampling rate of 500Hz with a bandpass filter of 0.1-100 Hz and a central reference. The electrodes were embedded in a 128 NeuroScan Quick-CapTM. Impedances were maintained at or below 5 k Ω during the whole recording session and an electrode placed in the frontal area (between AFz and Fz) served as ground. Vertical and horizontal eye movements were recorded using external electrodes placed above, under, and on the outer canthi of both eyes. Heart rate and muscular activity were also recorded from, respectively, left and right electrodes placed on Erb point and on both sides of the neck. Evoked potentials were recorded with Neuroscan 4.3 software (Compumedics, USA).

Location of each electrode and three fiducial points (nasion, and left and right preauricular) was digitized and recorded with *BrainsightTM Frameless* system (Rogue Research, Montreal, Canada) on a Macintosh G4 computer to allow for source analysis.

ERP analyses

EEG recordings were analysed using the Brain Vision Analyser program (Brain Products, Munich, Germany). A digital band pass filter of 0.1-30 Hz and 24 dB/octave, as well as ocular correction (Gratton, Coles & Donchin, 1983) were applied off-line. Data were referenced to the averaged signal of all electrodes. The continuous EEG recordings were then epoched beginning 200 ms before, and ending 1000 ms after stimulus onset (601 data points). Segmented data were corrected using an artefact rejection (threshold of $\pm 100\mu\text{V}$). Data were averaged across trials for each experimental condition after baseline correction using the 200-ms time segment before stimulus onset.

The N400 component was scored as the most negative peak occurring between 325 and 475 ms for the environmental sound task and between 375 and 500 ms for the lexical task. N400 peak amplitudes were measured as the voltage difference between the mean activity for the 200-ms baseline period before stimulus onset and the most negative point within the specified latency range. N400 peak latencies corresponded to the time from stimulus onset and to the most negative point within the specified latency range. Topographical maps (Brain Vision) were computed from the normalized amplitude data (McCarthy & Wood, 1985, Urbach & Kutas, 2002, 2006).

Source analyses

EEG data collected from each task (lexical and environmental sound) and condition (incongruent and congruent) were processed separately. After averaging over all accepted trials, the specific N400 peak latencies for each subject were identified as described in the previous section.

An image of the underlying brain electrical activity (primary current density) for each individual scalp topography, for each task and condition, was estimated by BMA of different EEG inverse solutions (see Trujillo-Barreto et al. 2004 for details), each one based on anatomical constraints derived from the Montreal Neurological Institute MNI average-brain atlas. The lead field was calculated using the Reciprocity Theorem (Rush & Driscoll, 1969), with a three spheres and isotropic conductivities head model (Riera, Fuentes, Valdes & Oharriz, 1997; Riera, Valdes, Fuentes & Oharris, 1997). A constraint-independent final image of the underlying brain electrical activity related to both tasks and both conditions was then obtained by averaging all computed primary current densities weighted by the corresponding support that they received from the data. This weighting coefficient was measured in terms of the posterior probability of the corresponding model (anatomical constraint), given the data. Early ERP components were common to both incongruous and congruous conditions in each task. In order to eliminate early visual components elicited by the N400-time locked picture in the environmental sound task and the early auditory components elicited by the N400-time locked auditory word in the lexical task, we used the paired Hotelling T2 statistic test to measure the difference between both incongruent and congruent pairs of the currents estimated [(x,y,z) components] at each voxel, for each task. The paired Hotelling T2 statistic test was applied in a time window between 325 and 475 ms for the environmental sound task and between 375 and 500 ms for the lexical task. The threshold for the resulting statistic parametric map was selected using false discovery rate (Benjamini & Hochberg, 1995) with $q=0.1$. Inverse solutions were visualized using the Brain Electrical Tomography (BET) viewer software (Neuronic S.A.), which integrates the functional information provided by the EEG with the anatomical information provided by the MRI.

Results

Behavioural analyses

Success rates for both tasks were measured to ascertain that the participants' attention level was acceptable and that they were performing the task adequately. Individual success rates varied between 91.11% and 99.72% for the environmental sound task, and between 96.39% and 100% for the lexical task. On average, participants could accurately recognize $96.98\% \pm 3.22\%$ of the congruent/incongruent stimulus pairs of the environmental sound task and $98.73\% \pm 1.63\%$ of congruent/incongruent stimulus pairs during the lexical task. Although a Student *t* test for task difficulty difference did not reach significance ($t_9 = 2.271$, $p = 0.053$), the performance during the lexical task tended to be slightly higher than that observed for the environmental sound task.

Following testing, the participants were questioned to determine if they had used different strategies when performing the two tasks. They indicated that during the environmental sound task, they tried to visualize the object corresponding to the sound they were hearing whereas during the lexical task, they silently anticipated the word corresponding to the picture being presented.

Standard electrophysiological analyses

Considering the high success rates obtained for both tasks, ERP analyses were conducted on all trials. Figure 2 shows the grand-average ERPs obtained when averaging the responses elicited by each stimulus for all participants during (a) environmental sound and (b) lexical tasks.

On average, the N400 elicited by the environmental sound task (Figure 2a) began at around 298 ms post-stimulus onset. The largest N400 amplitude was found at FCz and had an amplitude of $-3.603\mu\text{V}$ with a latency of 360 ms for the incongruent condition and

an amplitude of $-2.638\mu\text{V}$ with a latency of 352 ms for the congruent condition. A fronto-central topographical distribution was observed for the “nonverbal N400” (Figure 2a).

The N400 component waveform found in the lexical task (Figure 2b) began on average at approximately 342 ms post-stimulus onset. The largest N400 was found in Cz where the amplitude was on average $-1.485\mu\text{V}$ with a latency of 414 ms for the incongruent condition and $0.097\mu\text{V}$ with a latency of 416 ms for the congruent condition. The “verbal N400” presented a centro-parietal distribution (Figure 2b).

Because previous work suggested that presentation of the same stimuli can reduce the amplitude and shorten the duration of the N400 (e.g. Besson & Kutas, 1993; Besson, Kutas & Van Petten, 1992), split-half analyses on amplitude and latency data as well as on success rates were computed to address the issue of habituation. An ANOVA with time (1 versus 2) and condition (congruent versus incongruent) as factors revealed that N400 amplitudes and latencies did not differ between both administrations of the protocol ($p > 0.1$). Furthermore, performance did not improve with increased exposure to the task, as indicated by near zero statistical values for Time. Therefore, all 360 trials of both tasks were used in further analyses.

Insert Fig. 2 about here

N400 latency

The analysis of the N400 latencies was conducted on the ten midline electrodes because of its well-known centro-parietal distribution of the N400 component (e.g. Kutas & Hillyard, 1980a, 1982). A three-way within-subject ANOVA with task (environmental sound versus lexical), condition (congruent versus incongruent), and region (average of the five most anterior midline electrodes covering frontal and fronto-central areas versus average of the five most posterior electrodes placed on centro-parietal and occipital regions) as factors was performed on the N400 latency data. This analysis revealed a main effect of task ($F_{(1,8)} = 41.70$, $p < 0.001$, $\epsilon = 1.00$) due to shorter “nonverbal N400”

latencies in response to pictures in the environmental sound task (mean = 351.56 ± 27.70 ms) in comparison to “verbal N400” latencies in response to auditory words presented in the lexical task (mean = 422.17 ± 33.15 ms). No interactions or other simple effects were found.

N400 amplitude

A three-way within-subject ANOVA with task (environmental sound versus lexical), condition (congruent versus incongruent), and region (anterior versus posterior) as factors was also performed on the N400 amplitude data derived again from the 10 midline electrodes. This ANOVA revealed an effect on the condition factor ($F_{(1,8)} = 18.95$, $p < 0.01$, $\epsilon = 0.966$), an effect on region ($F_{(1,8)} = 10.14$, $p < 0.05$, $\epsilon = 0.796$), an interaction task - region ($F_{(1,8)} = 13.90$, $p < 0.01$, $\epsilon = 0.902$), an interaction condition - region ($F_{(1,11)} = 8.94$, $p < 0.05$, $\epsilon = 0.745$) as well as a triple interaction task - condition - region ($F_{(1,8)} = 12.97$, $p < 0.01$, $\epsilon = 0.882$). Decomposition of this triple interaction revealed that “nonverbal N400” amplitudes related to the environmental sound task were significantly larger in the anterior (congruent = $-2.45\mu\text{V}$; incongruent = $-3.30\mu\text{V}$) than the posterior (congruent = $1.01\mu\text{V}$; incongruent = $0.47\mu\text{V}$) regions for both the incongruent ($t_9 = -3.601$, $p = 0.007$) and congruent ($t_9 = -3.498$, $p = 0.008$) conditions, again reflecting the anterior treatment of nonverbal incongruity. In contrast, “verbal N400” amplitudes related to the lexical task were significantly larger ($t_9 = 4.22$, $p = 0.003$) in anterior than posterior regions for congruent stimuli (anterior = $-1.27\mu\text{V}$; posterior = $0.53\mu\text{V}$) whereas no significant differences were found between anterior and posterior regions for incongruent stimuli ($t_9 = -0.955$, $p = 0.368$; anterior = $-0.61\mu\text{V}$; posterior = $-1.23\mu\text{V}$).

In order to further compare topographical data between both tasks, a *t*-test was conducted using BrainVision on normalized amplitude data (McCarthy & Wood, 1985, Urbach & Kutas, 2002, 2006). Given the Student’s *t*-distribution table, it was assumed that in order for activity distribution to be significantly different across both tasks in the incongruent condition, the *t*-value would have to be > 3.36 . A “nonverbal” and “verbal N400” time window of 340-430 ms was examined (on the normalized amplitude data)

and confirmed that the two N400 distributions were spatially different ($t_8 > 3.36$, $p < 0.005$): the “nonverbal N400” (environmental sound task) was associated with a fronto-central scalp distribution whereas the “verbal N400” (lexical task) produced a centro-parietal distribution.

With the aim of investigating the presence of hemispheric asymmetries, a t -test was performed. Consistent with the literature, hemispheric asymmetries were found for amplitudes in the lexical task ($t_8 = 2.788$, $p = 0.024$), where “verbal N400” amplitudes were larger on the right hemisphere (an average of 20 right electrodes data in the fronto-centro-parietal area) than on the left hemisphere (an average of 20 left electrodes data in the fronto-centro-parietal area). No hemispheric asymmetries were found in the “nonverbal N400” elicited by the environmental sound task.

Electrophysiological source analyses

In order to determine if the N400 components elicited by the lexical and environmental sound tasks had different N400 generator localizations, source analyses using a distributed BMA approach were performed on both N400s. Results suggested different cerebral sources for each component. In fact, the generators of the “nonverbal N400” were situated in the right middle and superior temporal gyri, in bilateral parahippocampal gyri and in the left lingual gyrus (Figure 3a), whereas those for the “verbal N400” were located in the left superior temporal gyrus and in the right parahippocampal gyrus (Figure 3b).

Include Fig 3 about here

Discussion

The aim of the present study was to further investigate the nature of the N400s in response to verbal and nonverbal stimuli, and to specify the anatomical sources of both the “nonverbal N400” and “verbal N400”. To this end, we used an environmental sound task comprising environmental sound/picture pairs and a lexical task composed of picture/word pairs during an ERP recording. Half of the stimulus pairs were congruent and half were incongruent. As expected (e.g., Cummings et al. 2006; Kutas & Hillyard, 1980a, 1980b), our data showed a larger N400 in response to incongruent than to congruent stimulus pairs in both tasks, confirming that the N400 is not specific to the detection of lexico-semantic errors but is elicited by a broader type of incongruities (e.g. Lebrun et al. 2001; Orgs et al. 2006, 2007; Plante et al. 2000; Van Petten & Rheinfelder, 1995). Consistent with the literature (Kutas & Hillyard, 1980a, 1982), a typical “verbal N400” with a centro-parietal distribution and a right-greater-than-left hemispheric asymmetry was elicited by the incongruent picture/auditory word pairs. A “nonverbal N400” component was also measured in the environmental sound task but the latter presented a fronto-central scalp topography without hemispheric asymmetry. The differences found in the topographical distribution indicated that different localizations of the neural generators were responsible for the two N400s. Source analyses using the BMA method revealed right middle and superior temporal gyri, bilateral parahippocampal gyri and left lingual gyrus as potential sources of the “nonverbal N400” that was elicited in the environmental sound task. In the lexical task, the source analysis revealed the left superior temporal gyrus and the right parahippocampal regions as the potential generators of the “verbal N400”.

Our data set comprised a fairly high proportion of artifact-free trials. This was achieved by presenting each stimulus set twice. It is worth mentioning that we did not find the repetition effect reported by some authors (e.g. Besson & Kutas, 1993; Besson et al. 1992) when measuring the N400 elicited by the detection of incongruous stimuli in sentences. Indeed, these authors showed that the N400 amplitude was reduced in the second presentation of the sentence stimulus set, as, according to these authors, the last

word of a sentence gets more predictable with the second presentation. This predictability results in a decrease of the N400 amplitude. In the present study, we used pictures, auditory words and environmental sounds. These stimuli may not provide a semantic context that is sufficiently rich to contribute to reducing the level of incongruity detected by the subjects at the second presentation.

Within the present set of experiments, it may be argued that the “nonverbal N400” was elicited because the subjects verbalized the environmental sounds before the appearance of the picture, thereby eliciting a “verbal N400”. In order to minimize this effect, the environmental sound task was performed prior to the lexical task by all participants. In addition, responses given by the participants questioned after the testing do not support this hypothesis. Indeed, participants reported they were adopting different strategies when performing the lexical or the environmental sound task, i.e., silently anticipating the word congruent with the picture prime in the lexical task, and visualizing the object corresponding to the environmental sound prime. Thus, while the lexical task involved a verbalization of the picture presented before the word onset, the environmental sound task induced a visual representation of the environmental sound presented before the picture onset. The fact that an activation of the visual associative cortex (left lingual gyrus) was found only in the environmental sound task brings additional support to this interpretation. It thus appears that the N400 elicited in the lexical task and the one elicited in the environmental sound task are indeed two different components.

Shorter peak latencies were found for the “nonverbal N400”, a finding that is consistent with previous work (Orgs et al. 2006). The observed differences in the N400 latency may stem from a quicker integration of the environmental sound and the corresponding picture due to the less arbitrary character of the relationship with its world-referent (Ganis et al. 1996). Alternatively, latency differences can be accounted for by the verbal (or non) nature of the stimuli. Hence, conceptual processing of environmental sounds (ex: yelping sound) could be faster than verbal processing (ex: word “dog”) because the access to word meaning is mediated through phonological representation

whereas environmental sounds may activate more directly the corresponding semantic representations (Cummings et al. 2006).

Even if both tasks involved incongruities between a picture and a auditory stimulus, it may also be argued that the different topographies observed in the two tasks could be related to differences in experimental design (sound prior to picture in the environmental sound task and picture prior to word in the lexical task). Pilot studies did in fact indicate that the N400 was best elicited with the sound preceding the picture in the environmental sound task whereas the opposite was found for the lexical task. Thus, it could be argued that early perceptual components related to the presentation modality may have induced different patterns of activity in the two tasks. However, in order to eliminate common and other early components, a paired Hotelling T2 test (incongruent versus congruent) was applied to the data acquired for each task when performing source analyses. These analyses nonetheless showed distinct neural generators for each N400, thus confirming that topographical differences were not induced by differences in task modality but by the fact that the two components were indeed distinct.

In our study, the lexical task was similar to that used by Connolly et al. (1995) who reported a tendency for a right-greater-than-left cerebral asymmetry. This topographical pattern has commonly been reported in the literature (e.g. Kutas & Hillyard, 1980a, 1982), and was also found in the present study for the “verbal N400”. The results of the source analysis for the “verbal N400” are also similar to those obtained in MEG during a sentence semantic decision task (Helenius et al. 1998, 1999; Simos et al. 1997) and EEG (D’Arcy et al. 2004, 2005), which showed left superior temporal gyrus sources. This cerebral region, which is in the vicinity of Wernicke’s area, is associated with phonological and semantic processing. A lesion in this area has been shown to induce comprehensive language deficits and in some cases, pure word deafness (Wernicke’s aphasia).

The few studies that included environmental sound task (Lebrun et al. 2001; Orgs et al. 2006; Plante et al. 2000; Van Petten & Rheinfelder, 1995) reported a left-greater-than-right cerebral asymmetry for the “nonverbal N400”. In the present study, no such hemispheric asymmetry was found. This may be attributable to the relatively small sample of participants and, or together with, inter-individual differences in the characteristics of the N400. Nonetheless, the results of the source analysis revealed a laterality effect, showing a greater involvement of the right than left middle and superior temporal regions in processing of the environmental sounds. This is consistent with other results from brain imaging studies (Opitz et al. 2006; Thierry et al. 2003; Zatorre et al. 2004), which show that the right temporal region is involved in the processing of treatment of environmental sounds. Damage in this area may induce auditory agnosia (Fujii et al. 1990), an auditory impairment affecting the processing of environmental sounds.

In short, results of the source analysis we conducted are thus in accordance with neuropsychological data and brain imaging studies, showing that verbal incongruities are processed in Wernicke’s area, whereas those related to environmental sounds are processed in the right temporal region. Our results are also congruent with those of a recent PET study conducted by Thierry and Price (2006). These authors compared cerebral activations during the detection of a verbal and a nonverbal incongruity for stimuli presented in the auditory or visual modalities. They reported activation in the left superior temporal sulcus and left ventral inferior frontal gyrus in the processing of the verbal incongruity whereas the right midfusiform and right posterior middle temporal gyrus were activated during the processing of nonverbal incongruity. Interestingly, this hemispheric dissociation for the processing of verbal and nonverbal material was obtained regardless of the modality of presentation (visual or auditory). The nature of the stimulus thus appears to determine the cerebral regions to be recruited for the processing of semantic incongruity. This suggests the existence of two semantic pathways for the processing of verbal and nonverbal incongruities.

Results of the source analyses also revealed generators in the parahippocampal region that were common to both N400 components. It is worthy of note that the parahippocampal gyrus has been associated with recall activity (Alkire, Haier, Fallon & Cahill, 1998). The contribution of this region may thus be related to the very nature of the tasks we used which both involved the access to representations that are stored in long-term memory.

Acknowledgements

We wish to thank Eduardo Aubert, and Nelson J. Trujillo-Barreto, from the Cuban Neuroscience Center, for helping in source analyses processing and providing fruitful discussions. We are also indebted to Martin Thériault for programming stimulus presentation and assisting in the testing and to Nina Tamm, Dominique Piper and Elena Service for helping in behavioral analyses. We also wish to thank Benoît Gagnon for his help in generating the visual stimuli and Julie Senécal for her help in recording auditory stimuli.

This work was supported by a Canada Research Chair in Developmental Neuropsychology held by ML, research grants by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC, ML), the Social Sciences and Humanities Research Council of Canada (SSHRC, RB), and the Fond Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT, ML, RB), as well as scholarships by the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ), the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and Canadian Federation of University Women (CFUW) awarded to Anne Gallagher.

Referentes

Alario, F. X., & Ferrand, L. (1999). A set of 400 pictures standardized for French: norms for name agreement, image agreement, familiarity, visual complexity, image variability, and age of acquisition. Behavioral Research Methods, Instruments & Computers, 31, 531-552.

Alkire, M. T., Haier, R. J., Fallon, J. H., & Cahill, L. (1998). Hippocampal, but not amygdala, activity at encoding correlates with long-term, free recall of nonemotional information. Neurobiology, 95, 14506-14510.

Auchterlonie, S., Phillips, N. A., & Chertkow, H. (2002). Behavioural and electrical brain measures of semantic priming in patients with Alzheimer's disease : Implications for access failure versus deterioration hypotheses. Brain and Cognition, 48 (2-3), 264-267.

Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995) Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. Royal Statistic Society Series B, Methodological, 57, 289-300.

Besson, M., & Kutas, M. (1993). The many facets of repetition: a cued-recall and event-related potential analysis of repeating words in same versus different sentence contexts. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 19 (5), 1115-1133.

Besson, M., Kutas, M., & Van Petten, C. (1992). An event-related potential (ERP) analysis of semantic congruity and repetition effects in sentences. Journal of Cognitive Neuroscience, 4 (2), 132-149.

Bonin, P., Peereman, R., Malardier, N., Méot, A., & Chalard, M. (2003). A new set of 299 pictures standardized for French for name agreement, image agreement, conceptual familiarity, visual complexity, image variability and age of acquisition. Behavior Research Methods, Instruments, & Computers, 35 (1), 158-167.

Brandeis, D., & Lehmann, D. (1986). Event-related potentials of the brain and cognitive processes: Approaches and applications. Neuropsychologia, 24, 151-168.

Chalard, M., Bonin, P., Méot, A., Boyer, B., & Fayol, M. (2003). Objective age-of-acquisition (AoA) norms for a set of 230 object names in French: relationship with psycholinguistic variables, the English data from Morrison et al. (1997), and naming latencies. European Journal of Cognitive Psychology, 15 (2), 109-145.

Connolly, J. F., Byrne, J. M., & Dyman, C. A. (1995). Assessing adult receptive vocabulary with event-related potentials: an investigation of cross-modal and cross-form priming. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 17 (4), 548-565.

Cummings, A., Ceponiene, R., Koyama, A., Saygin, A. P., Townsend, J., & Dick, F. (2006). Auditory semantic networks for words and natural sounds. Brain Research, 1115, 92-107.

D'Arcy, R. C. N., Connolly, J. F., Service, E., Hawco, C. S., & Houlihan, M. E. (2004). Separating phonological and semantic processing in auditory sentence processing: a high-resolution event-related brain potential study. Human Brain Mapping, 22, 40-51.

D'Arcy, R. C. N., Service, E., Connolly, J. F., & Hawco, C. S. (2005). The influence of increased working memory load on semantic neural systems: a high-resolution event-related potential study. Cognitive Brain Research, 22, 177-191.

Dunn, L. M., & Dunn, L. M. (1981). Peabody Picture Vocabulary Test-Revised. Circle Pines, MN: American Guidance Service.

Dunn, L. M., Thériault-Whalen, C. M., & Dunn, L. M. (1993). Échelle de vocabulaire en images Peabody. Toronto, Ontario : PSYCAN.

Ferrand, L., Grainger, J., & New, B. (2002). Normes d'âge d'acquisition pour 400 mots monosyllabiques. Notes méthodologiques sur www.lexique.org.

Fogelson, N., Loukas, C., Brown, J., & Brown, P. (2004). A common N400 EEG component reflecting contextual integration irrespective of symbolic form. Clinical Neurophysiology, 115, 1349-1358.

Fujii, T., Fukatsu, R., Watabe, S., Ohnuma, A., Teramura, K., Kimura, I., Saso, S., & Kogure, K. (1990). Auditory sound agnosia without aphasia following a right temporal lesion. Cortex, 26, 263-8.

Ganis, G., Kutas, M., & Sereno, M. I. (1996). The search for "common sense": An electrophysiological study of the comprehension of words and pictures in reading. Journal of Cognitive Neuroscience, 8 (2), 89-106.

Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 55(4), 468-484.

Haan, H., Streb, J., Bien, S., & Rosler, F. (2000). Individual cortical current density reconstructions of the semantic N400 effect: using a generalized minimum norm model with different constraints (L1 and L2 norm). Human Brain Mapping, 11, 178-192.

Halgren, E., Dhond, R. P., Christensen, N., Van Petten, C., Marinkovic, K., Lewine, J. D., & Dale, A. M. (2002). N400-like magnetoencephalography response modulated by semantic context, word frequency, and lexical class in sentences. Neuroimage, 17, 1101-1116.

Hamm, J. P., Johnson, B. W., & Kirk, I. J. (2002). Comparison of the N300 and N400 ERPs to picture stimuli in congruent and incongruent contexts. Clinical Neurophysiology, 113, 1339-1350.

Helenius, P., Salmelin, R., Service, E., & Connolly, J. F. (1998). Distinct time courses of word and context comprehension in the left temporal cortex. Brain, 121, 1133-1142.

Helenius, P., Salmelin, R., Service, E., & Connolly, J. F. (1999). Semantic cortical activation in dyslexic readers. Journal of Cognitive Neuroscience, 11 (5), 535-550.

Holcomb, P. J. (1993). Semantic priming and stimulus degradation : implications for the role of the N400 in language processing. Psychophysiology, 30, 47-61.

Holcomb, P. J., & McPherson, W. B. (1994). Event-related potentials reflect semantic priming in an object decision task. Brain and Cognition, 24, 259-276.

Jost, K., Hennighausen, E., & Rosler, F. (2004). Comparing arithmetic and semantic fact retrieval: effects of problem size and sentence constraint on event-related brain potentials. Psychophysiology, 41 (1), 46-59.

Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1980a). Event-related brain potentials to semantically inappropriate and surprisingly large words. Biological Psychology, 11(2), 99-116.

Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1980b). Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. Science, 207(4427), 203-205.

Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1982). The lateral distribution of event-related potentials during sentence processing. Neuropsychologia, 20(5), 579-590.

Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1984). Brain potentials during reading reflect word expectancy and semantic association. Nature, 307(5947), 161-163.

Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1989). An electrophysiological probe of incidental semantic association. Journal of Cognitive Neurosciences, 1 (1), 38-49.

Kutas, M., & Van Petten, C. (1988). Event-related brain potential studies of language. Advances in Psychophysiology, 3, 139-187.

Lebrun, N., Clochon, P., Etevenon, P., Lambert, J., Baron, J. C., & Eustache, F. (2001). An ERD mapping study of the neurocognitive processes involved in the perceptual and semantic analysis of environmental sounds and words. Brain Research and Cognitive Brain Research, 11(2), 235-248.

Mäkela, A. M., Mäkinen, V., Nikkilä, M., Ilmoniemi, R. J., & Tiitinen, H. (2001). Magnetoencephalographic (MEG) localization of the auditory N400m: effects of stimulus duration. Neuroreport, 12 (2), 249-253.

McCarthy, G., & Wood, C. C. (1985). Scalp distribution of event-related potentials: an ambiguity associated with analysis of variance models. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 62, 203-208.

Opitz, B., Mecklinger, A., & Friederici, A. D. (2006). Functional asymmetry of human prefrontal cortex: encoding and retrieval of verbally and nonverbally coded information. Learning and Memory, 7, 85-96.

Orgs, G., Lange, K., Dombrowski, J. H., & Heil M (2006). Conceptual priming for environmental sounds and words: an ERP study. Brain and Cognition, 62(3), 267-272.

Orgs, G., Lange, K., Dombrowski, J. H., & Heil, M. (2007). Is conceptual priming for environmental sounds obligatory? International Journal of Psychophysiology, 65, 162-166.

Phillips, N. A., & Lesperance, D. (2003). Breaking the waves: age differences in electrical brain activity when reading text with distractors. Psychology and Aging, 18 (1), 126-139.

Plante, E., Van Petten, C., & Senkfor, A. J. (2000). Electrophysiological dissociation between verbal and nonverbal semantic processing in learning disabled adults. Neuropsychologia, 38(13), 1669-1684.

Polich, J. (1985). N400s from sentences, semantic categories, number and letter strings. Bulletin of the Psychonomic Society, 23 (4), 361-364.

Riera, J. J., Fuentes, M. E., Valdes, P. A., & Oharriz, Y. (1997). Theoretical basis of the EEG spline inverse solutions for spherical head model. Biomedical Technology, 42(1), 219-222.

Riera, J., Valdes, P., Fuentes, M. E., & Oharriz, Y., (1997). Explicit Backus and Gilbert EEG inverse solution for spherical head model. Biomedical Technology, 42(1), 216-218.

Rush, S., & Driscoll, D. A. (1969). EEG electrode sensitivity-An application of reciprocity. IEEE Transactions on Bio-medical Engineering, 16(1), 15-22.

Schnider, A., Benson, D. F., Alexander, D. N., & Schnider-Klaus, A. (1994). Non-verbal environmental sound recognition after unilateral hemispheric stroke. Brain, 117, 281-287.

Silva-Pereyra, J., Rivera-Gaxiola, M., Aubert, E., Bosch, J., Galan, L., & Salazar, A. (2003). N400 during lexical decision tasks: a current source localization study. Clinical Neurophysiology, 114, 2469-2486.

Simos, P. G., Basile, L. F. H., & Papanicolaou, A. C. (1997). Source localization of the N400 response in a sentence-reading paradigm using evoked magnetic fields and magnetic resonance imaging. Brain Research, 762, 29-39.

Thierry, G., Giraud, A. L., & Price, C. (2003). Hemispheric dissociation in access to the human semantic system. Neuron, 38, 499-506.

Thierry, G., & Price, C. (2006). Dissociating verbal and nonverbal conceptual processing in the human brain. Journal of Cognitive Neuroscience, 18 (6), 1018-1028.

Trujillo-Barreto, N. J., Aubert-Vázquez, E., & Valdés-Sosa, P. A. (2004). Bayesian Model Averaging in EEG/MEG imaging. Neuroimage, 21(4), 1300-1319.

Urbach, T. P., & Kutas, M. (2002). The intractability of scaling scalp distributions to infer neuroelectric sources. Psychophysiology, 39(6), 791-808.

Urbach, T. P., & Kutas, M. (2006). Interpreting event-related brain potential (ERP) distributions: implications of baseline potentials and variability with application to amplitude normalization by vector scaling. Biological Psychology, 72(3), 333-343.

Van Berkum, J. J. A., Hagoort, P., & Brown, C. M. (1999). Semantic integration in sentences and discourse: evidence from the N400. Journal of Cognitive Neuroscience, 11 (6), 657-671.

Van Petten, C., & Rheinfelder, H. (1995). Conceptual relationships between spoken words and environmental sounds: event-related brain potential measures. Neuropsychologia, 33(4), 485-508.

Zatorre, R. J., Bouffard, M., & Belin, P. (2004). Sensitivity to auditory object features in human temporal neocortex. Journal of Neurosciences, 24(14), 3637-3642.

Figure Legends

Figure 1. Procedure used in both tasks. (a) Environmental sound task. (a1) Each trial consisted of a sound (blue rectangle), which appeared 1400 ms before picture onset. Every picture appeared on the screen for a duration of 500 ms (red rectangle). The sound remained on for the entire trial for a total trial duration of 2383 ms. (a2) Each of the 90 pictures was correctly or erroneously paired with a sound. For example, for a congruent trial, the sound of a “boat” would be paired with a picture of a “boat” and for an incongruent trial the sound of a “cat” would be paired with the same picture of a “boat”. (b) Lexical task. (b1) The picture (red rectangle) appeared 700 ms before the word onset and remained visible during the entire trial (mean total trial duration of 2384 ms). Word mean duration was 684 ms (blue rectangle). (b2) Each of the 90 pictures was correctly or erroneously associated to a word.

Figure 2. Grand-average ERPs obtained when averaging the responses elicited by each stimulus for all participants during both tasks. (a) “Nonverbal N400” and its topography. The largest “nonverbal N400” amplitude was found at FCz and had an amplitude of $-3.603\mu\text{V}$ with a latency of 360 ms for the incongruent condition (black line on the graph) and an amplitude of $-2.638\mu\text{V}$ with a latency of 352 ms for the congruent condition (red line on the graph). A fronto-central topographical distribution was observed for the “nonverbal N400” (right a). (b). lexical task. The largest “verbal N400” was found in Cz where the amplitude was on average $-1.485\mu\text{V}$ with a latency of 414 ms for the incongruent condition (black line on the graph) and $0.097\mu\text{V}$ with a latency of 416 ms for the congruent condition (red line on the graph). As shown on the right (b), the “verbal N400” presented a centro-parietal distribution.

Figure 3. BMA source analyses results for (a) environmental sound task and (b) lexical task. Results show (a, i) right (R) middle and superior temporal gyri (red arrow), bilateral parahippocampal gyri (yellow arrows) and left (L) lingual gyrus (white arrow) sources for the “nonverbal N400”. Left ii) shows right middle and superior temporal (auditory area) “nonverbal N400” generators on a 3D brain reconstruction. (b) left (L) superior temporal gyrus (red arrow) and right (R) parahippocampal gyrus (yellow arrow) generators for the “verbal N400”. Right ii) shows clear left superior temporal (Wernicke’s area) “verbal N400” generators.

Table 1

| Previous studies | “Verbal N400” cerebral generators |
|---------------------------------|--|
| Dipole model | |
| Helenius et al. 1998, 1999 | left postero-superior temporal lobe |
| Simos et al. 1997 | left postero-superior temporal lobe |
| Mäkela et al. 2001 | bilateral auditory cortex generators |
| D’Arcy et al. 2004 | left perisylvian cortex |
| D’Arcy et al. 2005 | left perisylvian cortex |
| Hamm et al. 2002 | right frontal and bilateral temporal generators |
| Silva-Pereyra et al. 2003 | bilateral inferior, middle, and superior temporal regions, inferior frontal and insular areas, anterior cingulate, occipito-temporal and occipital areas |
| Distributed source model | |
| Halgren et al. 2002 | Wernicke’s area (left hemisphere) |
| Haan et al. 2000 | No specific localization |

Table 1. “Verbal N400” source analysis literature review from dipole and distributed source models.

Figure 1.

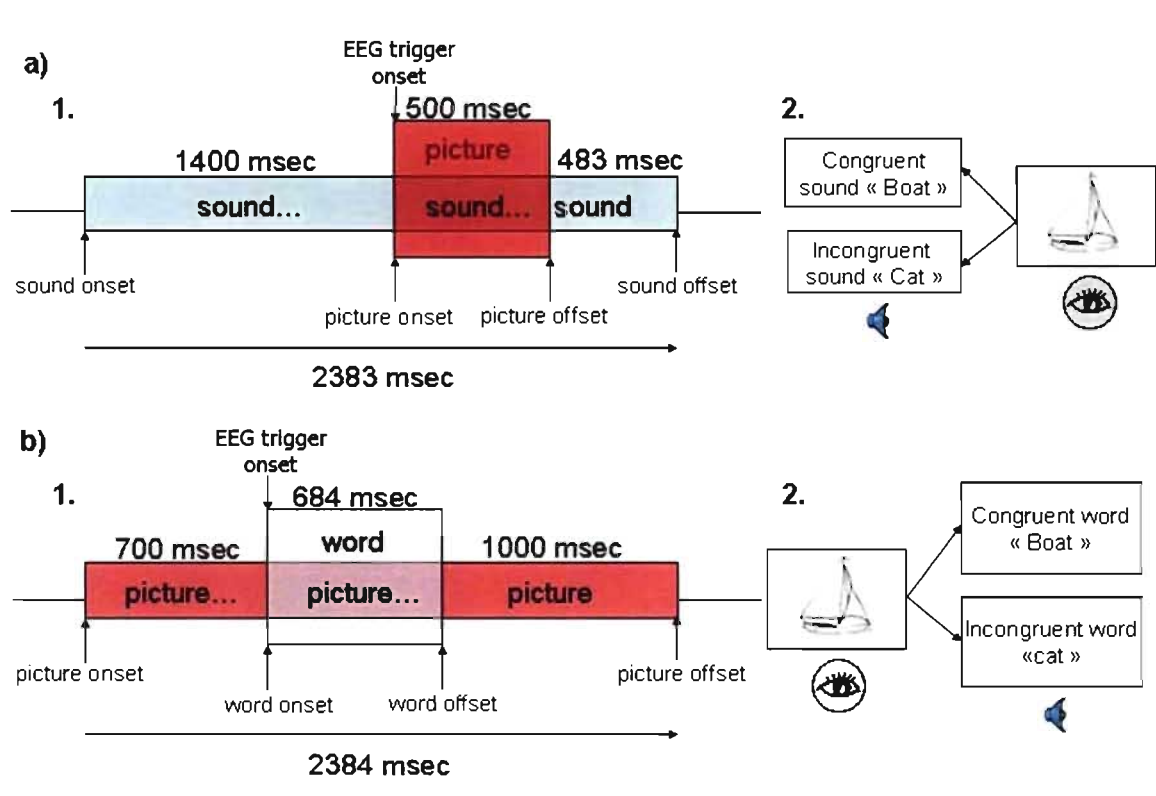


Figure 2.

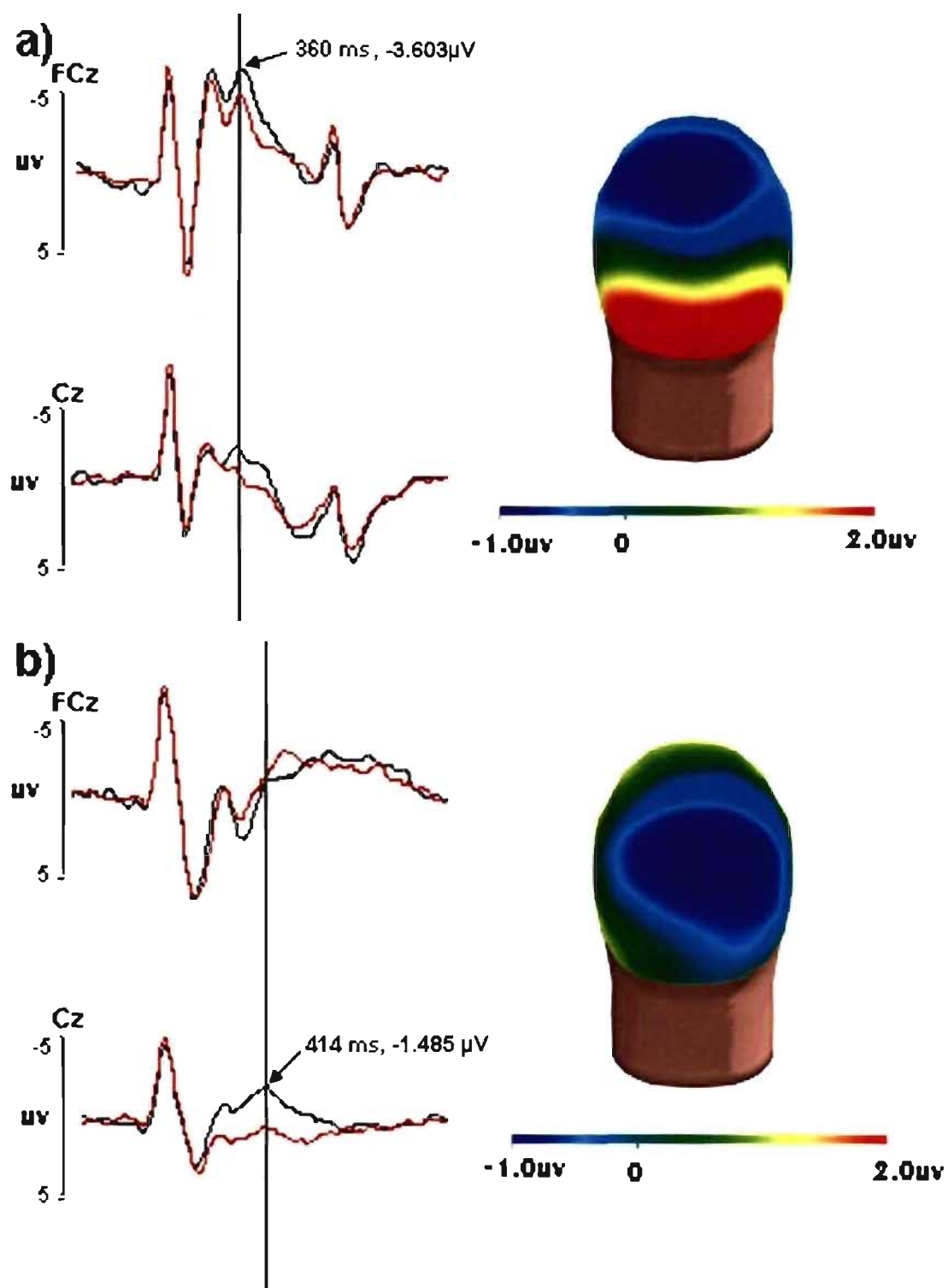
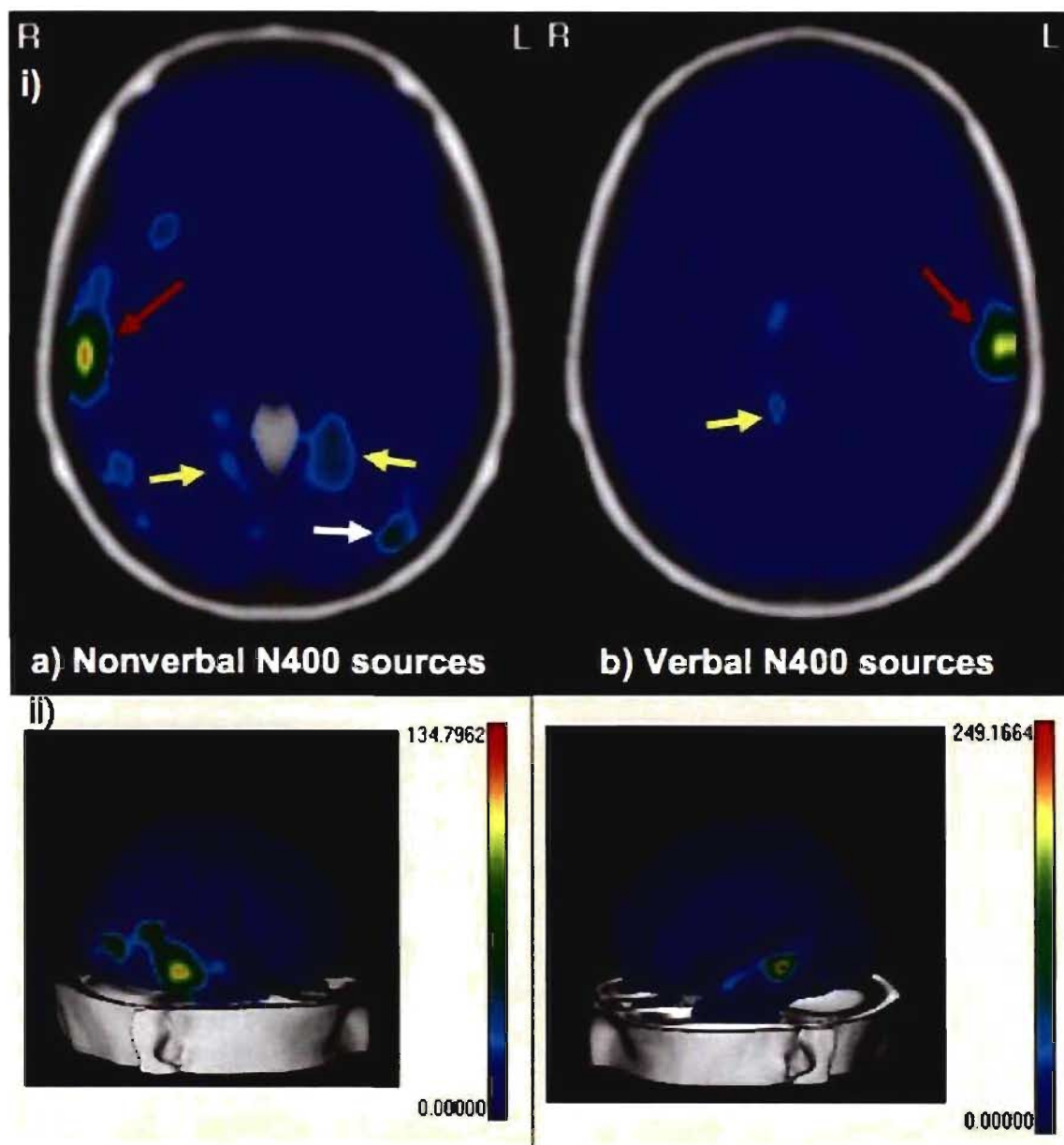


Figure 3.



ARTICLE 2

Publié dans
Epileptic Disorders
2007

Gallagher, A, Thériault, M, Maclin, E, Low, K, Gratton, G, Fabiani, M, Gagnon, L, Valois, K, Rouleau, I, Sauerwein, HC, Carmant, L, Nguyen, DK, Lortie, A, Lepore, F, Béland, R, Lassonde, M. (2007). Language mapping using near-infrared spectroscopy (NIRS) in young epileptic patients. Epileptic Disorders, 9 (3), 241-255.

Near-infrared spectroscopy (NIRS) as an alternative to the Wada test for language mapping in children, adults and special populations: a preliminary study.

Anne Gallagher^{1,2}, Martin Thériault^{1,2}, Ed Maclin³, Kathy Low³, Gabriele Gratton³, Monica Fabiani³, Louise Gagnon¹, Katja Valois^{4,5}, Isabelle Rouleau^{4,5}, Hannelore C. Sauerwein^{1,2}, Lionel Carmant¹, Dang K. Nguyen⁵, Anne Lortie¹, Franco Lepore^{1,2}, Renée Béland² and Maryse Lassonde^{1,2}

1. Centre de Recherche du Centre Hospitalier Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada; 2. Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada; 3. Beckman Institute, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana-Champaign, Ill, US; 4. Centre de Neurosciences de la Cognition, Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Qc, Canada; 5. Service de Neurologie, Hôpital Notre-Dame du CHUM, Montréal, Qc., Canada

Correspondence : Maryse Lassonde, Canada Research Chair in Developmental Neuropsychology, Département de Psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-Ville, Montréal, Qc, H3C 3J7, Canada

Running title: NIRS language mapping in children

Key words: Language, Near-infrared spectroscopy, Wada, fMRI; Children

No video included

The work was supported by several grants awarded to the authors (see acknowledgement)

Abstract

The intracarotid amobarbital test (IAT) is the most widely used procedure for pre-surgical evaluation of language lateralization in epileptic patients. However, apart from being invasive, this technique is not applicable in young children or patients who present mental retardation and/or language deficits. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is increasingly employed as a non-invasive alternative. Again, this method is more difficult to use with young children, especially hyperactive ones, since they have to remain motionless during data acquisition. The aim of this study was to determine whether near-infrared spectroscopy (NIRS) can be used as an alternative technique to investigate language lateralization in children and special populations. Unlike IAT, NIRS is non invasive, and it is more tolerant to movement artefacts than fMRI. In the present study, NIRS data were acquired in four epileptic children, a 12-year-old boy with pervasive developmental disorder and a 3-year-old healthy child as well as three healthy and two epileptic adults while they performed a verbal fluency task and a control task. When applicable, the results were compared to the subjects' fMRI and/or IAT findings. Clear laterality of speech was obtained in all participants, including the two non-epileptic children, and NIRS results matched fMRI and IAT findings. These results, if replicable in larger samples, are encouraging and suggest that NIRS has the potential to become a viable, non-invasive alternative to IAT and fMRI in the determination of speech lateralization in children and clinical populations that cannot be submitted to more invasive techniques.

Introduction

Until recently, the intracarotid amobarbital test (IAT or Wada test) (Wada and Rasmussen 1960, Rutten *et al.* 2002) has been the main and most widely used procedure for the exploration of language lateralization in epileptic patients slated for surgery. This procedure consists of separate sodium amytal injections in each of the carotid arteries through a transfemoral catheter (Loring *et al.* 1994, Smith 2001). The injection produces a temporary dysfunction in the ipsilateral cerebral hemisphere, lasting 5 to 12 minutes during which it is possible to assess language and memory functions of the contralateral hemisphere. Each hemisphere is tested separately. The results of language tests, administered during the procedure, provide a relatively reliable indication of language lateralization (Milner *et al.* 1962, Trenerry and Loring 1995, Rouleau *et al.* 1997).

However, the procedure has several limitations. Besides being very uncomfortable for the patient, the test does not provide precise information about language localization (Gaillard *et al.* 1997). Furthermore, it is time-constrained by the variability of the sodium amytal action (Binner *et al.* 1992), and its validity cannot be verified by means of test-retest studies (Boas 1999). In addition, the patients' altered level of consciousness and their behavioural and emotional reactions can obscure the results of this technique (Trenerry and Loring 1995). The procedure is particularly difficult to apply in young children (Williams and Rausch 1992) and patients with mental retardation, language and/or behaviour problems. This is an important limitation because early surgical intervention is crucial in many cases. Clinical evidence suggests that the younger the child, the more effective is the surgery (Engel 1987).

Since the advent and refinement of imaging techniques, functional magnetic resonance imaging (fMRI) (Gaillard 2000, Gaillard *et al.* 2004), magnetoencephalography (MEG) (Papanicolaou *et al.* 2004) and positron emission tomography (PET) (Hunter *et al.* 1999, Kaplan *et al.* 1999) are increasingly used as non-invasive, or minimally invasive alternatives to IAT in many epilepsy centres. Again, these techniques are not easily applied in young children and patients with serious cognitive and/or behaviour problems since the patients have to lie motionless in the scanner for relatively long periods of time. Furthermore, although some studies

have successfully used overt verbal responses in the scanner (e.g., Palmer *et al.* 2001, Schlaggar *et al.* 2002) most experimental designs have employed silent paradigms to avoid movement artefacts. This requires not only that the child refrains from verbalization during data acquisition, it also renders it difficult to ensure that s/he is actually performing the mental task as instructed or at least tries to do so.

Several studies suggest that near-infrared spectroscopy (NIRS) may be used to explore language lateralization (Watanabe *et al.* 1998, Kennan *et al.* 2002, Noguchi *et al.* 2002, Watson *et al.* 2004). NIRS is a relatively new technique, which allows the measurement of haemodynamic changes associated with neural activity (Villringer *et al.* 1993). The different light absorption spectra of oxy-haemoglobin (HbO) and deoxy-haemoglobin (HbR) within the near-infrared spectrum allow for the measurement of concentration changes of these substances in living tissues (Boas *et al.* 2001). Near-infrared light of a wavelength between 680 and 1000 nm is directed through optic fibres to the head of the patient. The amount of detected light reflects the amount of absorption of the two wavelengths in targeted cerebral areas (for review see Villringer and Chance 1997).

This technique has several advantages over other imaging methods (Gratton and Fabiani 2001a and 2001b, Villringer and Chance 1997). First, it allows to measure independent concentration changes of HbO and HbR. Second, the equipment is portable (Hintz *et al.* 2001, Liebert *et al.* 2005) and less costly than fMRI or PET. Finally, and most importantly, there are no major restrictions on movements or verbalization during recording, which renders the technique suitable for studies in mentally-challenged people as well as young children, even infants (Wilcox *et al.* 2005). During data acquisition, the child is comfortably seated in a chair or on his/her mother's lap.

A potential disadvantage of this technique is the shallow penetration of the photons (between 3 and 5 cm), which renders it difficult or impossible to collect reliable data from subcortical structures and from individuals with a dense skull and/or thick, dark hair. Nonetheless, a spatial resolution below 1 cm can be obtained in most patients. Furthermore, the

limited penetration should not have a major impact on studies investigating cortical areas, especially in children who usually have a thinner skull than adults.

Although NIRS has already been successfully used to assess language laterality in healthy (Kennan *et al.* 2002, Noguchi *et al.* 2002) and epileptic adults (Watanabe *et al.* 1998, Watson *et al.* 2004), to our knowledge no study has employed this technique to determine language lateralization in epileptic children and clinical populations that cannot be evaluated with other techniques. The aim of the present study was to investigate the applicability of NIRS for the exploration of speech lateralization in a paediatric population that cannot be submitted to comprehensive language testing with the Wada test or fMRI. We used a very simple verbal fluency task of the kind that has been employed in Intelligence Scales for young children (i.e. McCarthy, 1972). According to the norms of these scales, children as young as 3 years are able to generate a limited number of words belonging to food, clothes and/or animal categories. We chose this task since paradigms involving a semantic decision, which are frequently used in adult patients (i.e. Binder *et al.* 1996), were deemed to be too difficult for our younger children and/or mentally-challenged patients. A non-linguistic task (syllable repetition) served as control task. The latter task was chosen to quantify artefacts arising from the movement of the vocal apparatus during overt speech. The targeted regions were primarily Broca's area and secondarily Wernicke's area and homologous cortical regions in the contralateral, right hemisphere.

To validate our technique, we first studied a small sample of healthy and epileptic adults who had previously undergone fMRI and/or IAT testing. We then collected NIRS data from four epileptic children and compared the results to their IAT findings. Finally, we employed NIRS to study speech lateralization in a child with pervasive development disorder and a healthy 3-year-old to explore whether this technique can be adapted to very young children and developmentally-challenged individuals who, because of their age or mental limitations, would not be able to undergo the IAT or imaging procedure.

Material and methods

Participants

The sample was composed of eleven participants (5 adults, 6 children). Demographical data of the participants are presented in Table 1. The handedness of all participants was assessed using the Edinburgh Inventory (Oldfield 1971). Except for the healthy controls, all participants were submitted to neuropsychological testing to determine their cognitive status. The test batteries included an intelligence scale and standardized tests assessing perceptual abilities, different aspects of attention and memory as well as expressive and receptive language skills. Informed consent was obtained from all participants or their parents in the case of children under the legal age. In addition, the project was approved by the Ethics Committees of the Sainte-Justine and Notre-Dame Hospitals.

- Insert Table 1 about here -

Healthy adults

Three neurologically-intact volunteers, two right-handed men, aged 28 and 25 years (participants 1 and 2), and a left-handed woman, aged 26 years (participant 3) took part in the study.

Epileptic adults

The epileptic adults were one right- and one left-handed male, aged 18 and 29 years (participants 4 and 5).

All the adult participants had previously undergone fMRI or IAT or both at Notre-Dame Hospital to determine language lateralization (see Table 1).

Epileptic children

Four young epileptic patients, three right-handed children (participants 6, 7, 8) and one left handed child (participants 9), aged 9 to 15 years (mean age = 12.75 yrs) were selected from the patient population of the Sainte-Justine Hospital Center in Montreal. All participants underwent IAT as part of their presurgical work-up. However, two of the children (participants 6 and 8) had a panic reaction during the procedure, which prevented the collection of reliable data. In participant 8, only the left hemisphere could be tested before the procedure was aborted. The results suggested left hemisphere dominance for speech. An intracranial grid was subsequently installed over the left hemisphere to ascertain the IAT finding. For participant 6, the procedure (and subsequent surgery) had to be postponed until the patient was older and more mature.

"Special" populations

The participants were a 12-year-old, right-handed boy (participant 10) with pervasive developmental disorder, moderate mental retardation and severe dysphasia which would preclude IAT or fMRI investigation, and a healthy 3-year-old right-handed girl (participant 11) who would be too young to undergo fMRI or IAT.

- Insert Figure 1 about here -

Language Tasks

All participants performed two tasks: 1) a verbal fluency by category task (language task) and 2) a nonsense syllable repetition task (non linguistic, motor control task) during optical imaging. Ten blocks with 10 different category words and 10 different pairs of nonsense syllables were presented. Within each block, one trial of the language task was followed by one trial of the control task. The same protocol was administered to all participants.

Each block had a duration of 2 minutes and 15 seconds. This time was divided as follows: a 30-sec baseline period (T1), followed by 30 seconds of testing with the verbal fluency task (T2), a 30-sec resting period (T3), 30 seconds of testing with the nonsense syllable repetition task (T4) and a final 15-sec resting period (T5: see Fig. 1). During both tasks, the participants' responses were tape recorded. All participants underwent a practice session prior to optical imaging recording.

Testing took place in a dimly-lit, sound-attenuated room. During the baseline and the resting periods, participants were instructed to relax while they were viewing a dark computer screen located at a distance of 84 cm from their head. During the verbal fluency task, the printed name of a familiar category (e.g., first names, toys, clothes) appeared on the computer screen and remained there for 30 seconds. The same name was also read out aloud by the experimenter who stayed in the testing chamber during the entire experiment to ensure that the participant was actually performing the task or at least attempting to do so. Participants were instructed to name as many items as possible belonging to the specified category and to continue as long as the category name remained on the screen. If they stopped before the word disappeared from the screen, the experimenter encouraged them by a gesture to continue.

In the nonsense syllable repetition task, two pronounceable syllables (e.g. be ra) appeared on the screen for 30 seconds and were read by the experimenter. Participants were asked to repeat the syllables as long as they remained on the screen.

Near-infrared spectroscopy recording

NIRS was performed using a multi-channel *Imagent* Tissue Oxymeter (ISS Inc., Champaign, Ill, USA) with 32 sources operating at 690 nm, 32 sources operating at 830 nm (sources are laser-diodes with a power of ~1 mW, connected to the head by 0.4 mm fibres) and 8 detectors, (photomultiplier tubes connected to the head by 3 mm fibre bundles). The Oxymeter used a frequency-domain time-resolved method which implies that light sources vary in intensity over time at 110 MHz, thus providing a more precise quantification of HbO and HbR

concentrations. Activity was recorded in four regions of interest: Broca's area, Wernicke's area and their mirror image counterparts in the right hemisphere. The optical fibres were placed on the surface of the head, using a light and comfortable, but rigid, helmet, which could be adapted to all head sizes without restricting head movements.

An individual montage was created for each participant, using the program *BrainsightTM Frameless 39* (Rogue research, Montreal, Qc, Canada). This is a stereotaxic system which enables the transfer of the regions of interest, determined by magnetic resonance imaging (MRI), onto the helmet, thus allowing for a 3D brain reconstruction using the MRI and *Brainsight F39*. The four regions of interest (left Broca and Wernicke areas and right counterparts) and four anatomical points of reference (nasion, left pre-auricular, right pre-auricular and tip of the nose) can then be marked on the magnetic resonance images and the reconstructed brain.

For this purpose, all participants, except the 3-year-old healthy girl (participant 11), had an anatomical MRI prior to the experimental session. For participant 11, an earlier MRI, which proved to be normal, was available.

During a first visit, a coregistration of the 3D brain reconstruction and the participant's head was performed with the stereotaxic system using a pointer. This enabled the experimenter to visualize on the 3D reconstruction image the position of the pointer in relation to the participant's head and to draw the four regions of interest on his/her helmet. The procedure served to obtain the best possible montage in terms of source-detector numbers, locations and distances of the four targeted regions of each participant by taking into account their individual anatomical differences.

Optical intensity (DC), modulation amplitude (AC) and phase data were sampled at 39.0625 Hz and acquired in a block design paradigm. The montages comprised 128 channels (8 detectors and 16 multiplexed channels—source-detector combinations). The source-detector distance was held constant between 2 and 5 cm. The number of usable channels for each subject is displayed in table 2. The location of each source, each detector, and the four fiducial points (nasion, and left and right preauricular and tip of the nose), was digitized and recorded by means

of the same *BrainsightTM Frameless* system to allow for precise alignment between the optical and the anatomical data. During the installation of the optical fibres, which took approximately 20 minutes, the participant was quietly watching a movie. To increase the signal-to-noise ratio, hair were moved out from under the detectors. The total duration of the NIRS session was approximately one hour.

- Insert Table 2 about here -

Optical data analysis

DC, AC and phase data were first normalized by dividing each value by the mean value across time points for each block and channel and pulse corrected (Gratton and Corballis 1995, Gratton and Fabiani 2006). The DC and AC data were then transformed to quantify concentration changes of HbO and HbR for each channel. The MRI images of each participant permitted coregistration of the digitized optical channels and individual brain anatomy after Talairach transformation, using software *AFNITM*. The data were combined and visualized across channels by means of *OPT-3D* software (Gratton 2000), which uses the digitized locations of the fibres. This software allows for the selection of channels based on the standard error of phase variations across trials which eliminates “noisy” channels, whose source-detector distance is too large to detect higher levels of illumination. The *OPT-3D* also permits the calculation of z-scores in a region of interest across time computed across the 10 blocks. The data were then orthogonally projected onto a standard, adult brain template in Talairach space.

Unlike in fMRI and other imaging techniques, in NIRS individual features such as color and thickness of hair and skull may determine changes in signal strength between participants. Dense and dark hair absorbs more light, thus affecting the signal quality. To account for this variability, we established the activation level for each participant by using the most central channel in Broca’s area, as determined on the subject’s MRI. This level was obtained by using the following formula:

$$L = |P_i| + |P_c|$$

where L is the activation level (absolute value) in the central Broca channel, P_i is the maximum increase in HbO concentration in this channel during the language task and P_c is the absolute maximum HbO concentration at the end of the control task for the same channel. The latter point corresponds to the maximal activation during performance of the syllable repetition task for each participant. The L value (+ for activation and – for deactivation levels) was then used to determine the plot range for the visualization of the data in Talairach space.

Intracarotid amobarbital test

The Wada test was performed at the Notre-Dame Hospital (participants 4) or the Sainte-Justine Hospital Center (participants 6, 7, 8, 9) in Montreal. The Amobarbital doses used for the adult patients and the children were 150mg and 120mg, respectively. The language tasks, administered during the procedure, were object naming, reading of words and sentences, as well as word and sentence repetition. Since the procedure is uncomfortable and can be traumatic, especially for children (they are occasionally found to be aggressive, confused or panicky after the injection), a three-hour simulation was enacted the day before to prepare them adequately in order to minimize anxiety. The right and left hemisphere were tested on two consecutive days and the results were compared to determine hemispheric language representation. Oral comprehension deficits and phonemic paraphasias during reading, repetition and naming tasks as well as word finding difficulties and prolonged speech arrest in the absence of vigilance alteration were taken as indications of language representation in the injected hemisphere.

Functional magnetic resonance imaging

The five adult participants underwent functional magnetic resonance imaging at Notre-Dame Hospital in Montreal using a Siemens Vision 1.5T scanner. Anatomical images (3D T1 high resolution images – TR = 9.7 ms, TE = 4 ms, flip angle = 12, FOV = 250 mm, matrix 256 x 256) as well as echoplanar T2* functional images were collected (TR = 3000 ms, TE = 54 ms, voxel size = 3 X 3 X 5 mm, flip angle = 90, FOV = 215 mm, matrix 64 x 64). Twenty-eight equally-spaced oblique axial slices (5 mm thickness) were acquired every 3 seconds. The slices were then aligned in an anterior commissure – posterior commissure (AC-PC) axis.

During image acquisition, a verbal fluency task was performed by the participants. The stimuli consisted of the letters P, F and L (phonological condition) and the categories: animals, furniture and fruits (semantic condition). The stimuli were presented visually using goggles with LCD screen (Resonance Technology, CA, U.S.A.). The participants were instructed to lie still and to think of as many words as possible starting with the presented letter or belonging to the specified category. A dot fixation task was administered as a non-linguistic control task. Six 30-second blocks of the verbal fluency task and six 15-second blocks of the control tasks were administered alternatively. A total of 60 activation volumes (3D images of 28 slices) and 30 control volumes were acquired.

The analyses were performed by means of SPM 99 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Raw data conversion to SPM99 format, first volume suppression, coregistration, realignment and movement correction, spatial smoothing, segmentation and 3D images were subsequently performed. Finally, a laterality index (LI) was calculated on Broca's area (Talairach coordinates: -56, 4, 20) using a $p = 0.01$ statistical threshold. The LI ranged from -1 to 1 where a negative value (-1 to -0.26) indicated right language lateralization and a positive value (0.26 to 1) indicated left language dominance. Finally, a value between -0.25 and 0.25 inclusively was considered to reflect bilateral language lateralization.

Results

General considerations

Preliminary analyses were conducted for both HbO and HbR concentration changes. For this purpose, a visual inspection of HbO and HbR concentration data was done for every subject during the baseline period, the two tasks and the resting periods. However, subsequent analyses were limited to HbO concentration changes because the signal-to-noise ratio proved to be higher for HbO than HbR (Siegel *et al.* 2003). Only the channels showing a good signal-to-noise ratio and in which an HbO concentration change was accompanied by an opposite change in HbR were taken into account. For instance, a channel which showed an increase in HbO concentration and a decrease in HbR concentration was considered a good channel, because this combination reflects a clear cerebral activation. By contrast, a channel, which showed an increase of HbO concentration without any change in HbR concentration, was not retained as a relevant channel. Across all participants, an average of 40 channels out of 128 showed a good signal-to-noise ratio and allowed for the recording of opposite changes in HbO and HbR. These channels were used for the analysis. Most of these 'good' channels were recorded from the adult participants since the signal-to-noise ratio depended on task performance and the ability of the patient to remain motionless. The children were less able than the adults to perform at optimal levels and to refrain from moving, which resulted in a greater number of rejected channels for these participants.

As mentioned before (c.f. Methods), the individual activation level of each participant was used to determine the plot range for the visualization of the data in Talairach space. For instance, the activation level for the data illustrated in Figure 1A is 2.50 (blue arrow) and 0.50 (green arrow) equalling 3. Thus, the plot range used in the template (Fig. 1B) varied from -3.00 to +3.00. For greater clarity, the template results for all participants were taken from the time point at which maximal activation was seen during the language task.

- Insert Table 3 about here -

NIRS results

NIRS procedure was well tolerated. Furthermore, all participants were motivated and able to perform the tasks, albeit at different levels of competence. The epileptic patients and some of the younger participants required more practice than the healthy controls.

The results of the verbal fluency task are presented in Table 3. Inspection of the data reveals that, on average, the healthy adults outperformed the epileptic adults, the epileptic children and the special populations, the latter being least efficient at the tasks. This, however, did not preclude the collection of clear results in these participants. In fact, conclusive data were obtained from all but one healthy adult (participant 2), whose data were too noisy to be included. The noisy signal in this participant was most probably attributable to his dense skull and thick, dark hair. The NIRS results of the remaining participants are presented in Table 4.

- Insert Table 4 about here -

Healthy adults

The NIRS results of the healthy controls (participant 1 and 3) are presented in Figures 2 and 3. As can be seen, participant 1 showed a strong initial activation in Broca's area during the language task (T2), which was followed by a weaker activation in the corresponding area of the right hemisphere (Fig. 2), suggesting left hemisphere dominance for speech. The first rest period (T3) was characterized by a gradual return to baseline, with left hemisphere activation fading more slowly than right hemisphere activation. Smaller bilateral activations were found in the superior temporal gyrus, corresponding to Wernicke's area. No activation was seen at baseline (T1), during performance of the non-sense syllable repetition task (T4) and during the last rest period (T5). The left hemisphere language dominance obtained by NIRS (Fig. 3A) confirmed fMRI findings ($LI = 1$, $p \leq 0.01$).

- Insert Figures 2 and 3 about here -

The left-handed participant 3 also showed left hemisphere activation in Brocas's area (Fig.3B), which was consistent with her fMRI ($LI = 0.71$ $p \leq 0.01$). Like in participant 1, a secondary activation could be visualized in the homologous cortex of the right hemisphere. Furthermore, a deactivation in the angular and supramarginal gyri of the left hemisphere was observed in T2. However, as can be seen in Fig. 3B (upper right of the left image), this deactivation (blue area) did not coincide with an increase in HbR, but only a decrease in HbO concentration during the language task. The deactivation must therefore reflect a noisy or atypical signal. By contrast, these same regions were activated during the non linguistic control task (T4) in both hemispheres.

Epileptic adults

Like the healthy adults, the epileptic adults (participants 4 and 5) showed the typical left-hemisphere activation in Broca's area during the language task (Fig. 4A and B). Again, their NIRS findings replicated the results of both IAT and fMRI ($LI = 1$, $p \leq 0.01$ and $LI = 0.79$, $p \leq 0.01$, respectively). In addition, participant 5 showed an activation in Wernicke's area.

- Insert Figure 4 about here -

Epileptic children

The results of the epileptic patients are illustrated in Figure 5. Participant 6, the 13-year-old boy who underwent IAT twice because of an anxiety reaction during the first procedure, had no adverse reaction to NIRS. In keeping with his IAT findings, his NIRS data revealed left-hemispheric representation of speech in terms of a clear activation in Broca's area (Fig. 5A). No other areas were activated.

- Insert Figure 5 about here -

Participant 7 showed bilateral activation in regions corresponding to Broca's and Wernicke's areas in both hemispheres (Fig. 5B) which replicated his IAT findings.

Clear NIRS results were also obtained from participant 8 (Fig. 5C), even though the patient moved a great deal during recording. The activation, seen in Broca's area, was consistent with left hemisphere dominance for speech established earlier by means of IAT and presurgical intracranial mapping. In addition, a deactivation in terms of a decrease in HbO concentration and an increase in HbR concentration, was simultaneously observed in the right angular and supramarginal gyri during the language task.

Left-hemispheric language representation was also demonstrated in participant 9, who is ambidextrous. Again, the optical imaging data matched the IAT results (Fig. 5D) by showing a clear activation in Broca's area. This activation was accompanied by a simultaneous deactivation in adjacent areas as well as a bilateral activation in superior temporal, angular and supramarginal gyri.

"Special" populations

Finally, conclusive NIRS results were obtained from the 13-year-old mentally-challenged boy with pervasive developmental disorder (participant 10: Fig. 6A) and the 3-year-old healthy girl (participant 11: Fig. 6B) who cannot be submitted to IAT and imaging techniques. Although the children generated fewer words and were moving throughout the procedure, a clear activation in Broca's area could be observed, indicating left hemisphere representation of speech. No significant activation was observed in Wernicke's area during the language task in either child.

- Insert Figure 6 about here -

Discussion

The aim of the present study was to assess whether NIRS can be used as an alternative to IAT or fMRI in the presurgical investigation of language lateralization in children and mentally-challenged individuals who cannot be submitted to IAT or imaging techniques because of their young age or cognitive and/or behavioural limitations.

As a first step, we verified the validity of this technique in an adult population by comparing the NIRS results of healthy and epileptic adults with their fMRI and IAT findings. We then proceeded to assess the applicability of NIRS in four epileptic children, a very young child and a mentally and behaviourally-challenged patient.

The results revealed that the simple verbal fluency task, used in this experiment, was sufficient to elicit a clear activation in the speech areas in all participants. Furthermore, the NIRS findings were congruent with the lateralization indices obtained with IAT (5/5 participants: 1 epileptic adult and 4 epileptic children) and fMRI (4/4 participants: 2 healthy and 2 epileptic adults). Although our small sample size limits generalization of the findings, the strong concordance of NIRS with well-established techniques tends to confirm previous findings in adults (Kennan *et al.* 2002, Noguchi *et al.* 2002, Watanabe *et al.* 1998, Watson *et al.* 2004) which have shown that NIRS can be a useful, non invasive tool for the exploration of hemispheric language lateralization. Our results extend these earlier findings to children and special clinical populations. A major advantage of NIRS, especially when working with children or mentally-challenged individuals, is that the procedure is less intimidating for the patient than IAT. In fact, the two epileptic children (participants 6 and 8), who previously experienced heightened anxiety during the amobarbital test, seemed to be perfectly comfortable in the NIRS testing situation.

Another advantage of NIRS is that the procedure imposes fewer restrictions than fMRI. Apart from requiring only minimal cooperation from the participants, the technique proved to be relatively tolerant to movement artefacts, since conclusive data were obtained from participants who were restless during the procedure. This was particularly true for our 'special' populations (participants 10 and 11). Both children had difficulties remaining still during data acquisition.

Furthermore, their verbal output during the language task was limited. Yet, a clear lateralization in Broca's area was obtained in both participants.

Gaillard *et al.* (2000) demonstrated that the activation pattern of healthy school-aged children resembles that of adults. Consistent with this finding, all the epileptic children in our study activated the same language areas as the healthy adults (i.e., Broca's area, superior temporal gyrus as well as angular and supramarginal gyri) during the speech production task. However, they varied with regard to the pattern of activation. In four patients (participants 4, 6, 8 and 9) the activation was limited to Broca's area, whereas in two young epileptic participants (participants 8 and 9), activation in Broca's region was accompanied by a deactivation of either the contralateral or ipsilateral surrounding areas.

A similar deactivation has been observed in other studies using optical imaging (Franceschini *et al.* 2003) or fMRI (Raichle 1998). The cause underlying this deactivation is not well understood. Enager *et al.* (2004) argued that the deactivation may be caused by a decrease in the activity of a large neural population. Chen *et al.* (2005), on the other hand, suggested that it could be the result of inhibitory connections to another cortical area. In both cases, the decrease in cerebral blood flow may be related to neural activity. Other authors (e.g., Shmuel *et al.* 2002) have proposed that decreases in cerebral blood flow may be unrelated to neural activity. According to this hypothesis, a deactivation could be generated by an increase in cerebral blood flow in some cortical regions, resulting in a redistribution of the blood supply and a decrement of cerebral blood flow in neighbouring regions. This phenomenon has been termed "blood steal".

Another explanation could be that vasoreactivity is altered in the presence of a lesion. This would account for individual differences in activation patterns observed in our epileptic participants. Although the small sample size does not permit to draw definite conclusions, one might speculate that the patterns seen in some of the patients could reflect cerebral reorganization, especially in the younger and the more impaired patients. For instance, in the 14-year-old ambidextrous patient (participant 9), activation in Broca's area was accompanied by a significant activation in Wernicke's area and corresponding cortex in the contralateral, right hemisphere. This bilateral pattern of activation could suggest bi-hemispheric language

organization. The fronto-temporal focus in this participant may have forced reorganization by extending the speech region in the left hemisphere to include “Wernicke’s” areas in both hemispheres. Another pattern was seen in participant 5, the adult patient with Lennox-Gastaut syndrome, whose first seizures occurred at the age of two years. In this patient, the activation in Broca’s area was accompanied by a simultaneous activation in the ipsilateral Wernicke area. Again, it could be argued that the early onset of the epilepsy may have resulted in atypical language representation. Finally, one patient with a seizure history of secondary generalization (participant 7) exhibited clear bilateral activation in Broca’s and Wernicke’s areas, which could suggest simultaneous recruitment of these language areas during speech production as part of cerebral reorganization.

The latter result is also important in that it suggests that NIRS is sensitive to bilateral speech representation. While fMRI has been found to correctly lateralize language functions in either hemisphere in most cases, this technique appears to be less efficient in detecting bi-hemispheric organization of speech (Benke *et al.* 2006).

On the other hand, NIRS has limitations related to individual variations in the signal-to-noise ratio. We found that the signal-to-noise ratio depended essentially on three factors: the participant’s ability to perform the task as instructed, the amount of head movement that occurred during recording and the density of the skull and the thickness and colour of the hair. The healthy adults, who performed the tasks well and remained motionless during data acquisition, as well as participants with lighter and thinner hair, obtained the highest signal-to-noise ratios. In contrast, the epileptic patients, the very young child and the boy with pervasive developmental disorder who produced fewer words and who tended to move during the procedure, obtained smaller signal-to-noise ratios, which, however, did not prevent the collection of reliable data in these participants.

CONCLUSION

The results of the present study are encouraging in that they suggest that NIRS has the potential to determine language lateralization in patients slated for epilepsy surgery. More importantly, our findings, if replicable in larger samples, show that the procedure can be successfully employed in very young children and patients who have very little speech or who cannot remain motionless during the procedure. In these cases, IAT or fMRI cannot be performed. As a consequence, surgery may have to be postponed, which could limit its efficacy.

Although the procedure is more resistant to motion artefacts than fMRI, one limitation of NIRS is that excessive movements of the head risk reducing the signal-to noise ratio. Another disadvantage of the technique is the shallow penetration of the photons, which may prevent collection of conclusive data from individuals with a thick skull and/or dense, dark hair. However, this limitation can easily be overcome by shaving the areas targeted for fibre placement in surgical candidates with this problem.

The advantages of this technique greatly outweigh its limitations. For instance, apart from being non-invasive, NIRS can also provide important information about cortical activation during language processing which cannot be obtained by the traditional Wada technique because an entire hemisphere is temporary inactive during this procedure. Furthermore, NIRS allows us to follow the temporal course of cerebral activation, which is not easily achieved with other procedures. Finally, unlike IAT, NIRS provides information regarding the topography of the activation, both intra- and inter-hemispherically. In this respect, it allows not only for the determination of language lateralization, but also for the identification of individual patterns of activation and cerebral reorganization. These findings highlight the importance of analyzing cerebral activity in all language areas rather than limiting the investigation to a narrowly defined area of interest.

In the future, it would be interesting to extend the set-up so as to cover the whole brain in order to gain a better understanding of individual differences in language processing in the brain. This could easily be done by increasing the number of optical fibres used during data acquisition. Furthermore, NIRS could be employed to investigate receptive language. To evaluate both aspects of language is important since evidence suggests that expressive and receptive language abilities may reorganize independently in the epileptic brain (Kurthen, 1992). Finally, NIRS may eventually find an application in the exploration of memory in surgical candidates. Our team is presently working on adapting the procedure to include these functions.

Evidently, more studies in larger patient populations, using paradigms that generate consistent results across centers, are needed before NIRS can be considered a viable alternative to the Wada technique in the presurgical exploration of language and memory functions. Until such time, the technique may find application in combination with other non-invasive techniques, such as neuropsychology and Doppler sonography (Knecht et al, 1996, 1998), to name just a few.

Acknowledgments

We are grateful to Martin Chalifoux and the engineering and orthotic prosthesis team of Sainte-Justine Hospital and Marie-Enfant Hospital Centers for their help in developing the optical imaging helmet, to Phetsamone Vannasing for assisting in the testing, Véronique Paradis for referring the adult epilepsy patients and for helping with the analysis of the fMRI data of the healthy participants, Jean-Maxime Leroux for helping in the fMRI protocol development. Finally, we wish to thank Ms Madeleine Leduc for her help with the graphic illustrations.

This work was supported by the Canada Research Chair in Developmental Neuropsychology held by Dr. Maryse Lassonde, the Canada Research Chair in Cognitive Neurosciences held by Dr. Franco Lepore, research grants by the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ), the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Social Sciences and Humanities Research Council of Canada (SSHRC), and the Fond Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (RQRNT) awarded to Renée Béland, as well as scholarships by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) awarded to Anne Gallagher.

Reference LIST

Benke T, Koylu B, Visani P, et al. Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada Test. *Epilepsia* 2006; 47(8): 1308-9.

Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, et al. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology*. 1996; 46(4): 978-84.

Binner RA, Ginsberg B, Bloch EC, Mason DG. Anesthetic management of a pediatric Wada test. *Anesth Analg* 1992; 74: 619-23.

Boas DA, Gaudette T, Strangman G, Cheng X, Marota JJA, Mandeville JB. The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics. *NeuroImage* 2001; 10: 76-90.

Boas WVE, Juhn, A. Wada and the sodium amytal test; the first (and last?) 50 years. *J Hist Neurosci* 1999; 8: 286-92.

Chen CC, Tyler CW, Liu CL, Wang YH. Lateral modulation of BOLD activation in unstimulated regions of the human visual cortex. *NeuroImage* 2005; 24: 802-9.

Enager P, Gold L, Lauritzen M. Impaired neurovascular coupling by transhemispheric diaschisis in rat cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 713-19.

Engel J. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987

Franceschini MA, Fantini S, Thompson JH, Culver JP, Boas DA. Psychophysiology. In: Engel J. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 2003: 548-60.

Gaillard WD. Cortical function in epilepsy, *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 193-200.

Gaillard WD, Bookheimer SY, Hertz-Pannier L, Blaxton TA. The non-invasive identification of language function. *Neurosurg Clin N Am* 1997; 8: 321-35.

Gaillard WD, Hertz-Pannier L, Mott SH, Barnett AS, LeBihan D, Theodore WH. Functional anatomy of cognition development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology* 2000; 54: 180-85.

Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, et al . 4 fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology* 2004; 63: 1403-8.

Gratton G. "Opt-cont" and "Opt-3D": a software suite for the analysis and 3D reconstruction of the event-related optical signal (EROS). *Psychophysiology* 2000; 37: S44.

Gratton G, Corballis PM. Removing the heart from the brain: compensation for the pulse artefact in the photon migration signal. *Psychophysiology* 1995; 32: 292-99.

Gratton G, Fabiani M. Optical imaging. In: Parasuraman R., Rizzo M. *Neuroergonomics: The Brain at Work*. Cambridge, MA: Oxford University Press, 2006: 65-81.

Gratton G, Fabiani M. Shedding light on brain function: the event-related optical signal. *Trends Cogn Sci* 2001A; 5: 357-63.

Gratton G, Fabiani M. The event-related optical signal: a new tool for studying brain function. *Int J Psychophysiol* 2001B; 42: 109-21.

Hintz SR, Benaron DA, Siegel AM, Zourabian A, Stevenson DK, Boas DA. Bedside functional imaging of the premature infant brain during passive motor activation. *J Prenat Med* 2001; 29: 335-43.

Hunter KE, Blaxton TA, Bookheimer SY, et al. (15)O water positron emission tomography in language localization: a study comparing positron emission tomography visual and computerized region of interest analysis with the Wada test. *Ann Neurol* 1999; 45: 662-65.

Kaplan AM, Bandy DJ, Manwaring KH, et al. Functional brain mapping using positron emission tomography scanning in preoperative neurosurgical planning for pediatric brain tumors. *J Neurosurg* 1999; 91: 797-803.

Kennan RP, Kim D, Maki A, Koizumi H, Constable RT. Non-invasive assessment of language lateralization by transcranial near-infrared optical topography and functional MRI. *Hum Brain Mapp* 2002; 16: 183-89.

Knecht S, Deppe M, Ringelstein EB, et al. Reproducibility of functional Doppler sonography in determining hemispheric language lateralization. *Stroke* 1998; 29:1155-9.

Knecht S, Henningsen H, Huber T, et al. Successive activation of both cerebral hemispheres during cued word generation. *Neuroreport* 1996; 7: 820-4.

Kurthen M. The intra-carotid amobarbital test-indications-procedure-results. *Nervenarzt* 1992; 63(12): 713-24.

Liebert A, Wabnitz H, Steinbrink J, et al. Bed-side assessment of cerebral perfusion in stroke patients based on optical monitoring of a dye bolus by time-resolved diffuse reflectance. *NeuroImage* 2005; 24: 426-35.

Loring DW, Lee GP, Meader KJ, 1994. Intracarotid amobarbital (WADA) assessment. In: Wyler AR Hermann BP. *The Surgical Management of Epilepsy*. Butterworth-Heinemann, Stoneham, pp. 97-110.

McCarthy D. *McCarthy Scales of Children's Abilities*. New York: The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich, 1972.

Milner B, Branch C, Rasmussen T. Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Trans Am Neurol Assoc* 1962; 87: 224-26.

Noguchi Y, Takeuchi T, Sakai KL. Lateralized activation in the inferior frontal cortex during syntactic processing: event-related optical topography study. *Hum Brain Mapp* 2002; 17: 89-99.

Oldfield RC, 1971. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113.

Palmer ED, Rosen HJ, Ojemann JG, Buckner RL, Kelley WM, Petersen SE. An event-related fMRI study of overt and covert word stem completion. *Neuroimage* 2001; 14: 182-93.

Papanicolaou AC, Simos PG, Castillo EM, et al . Magnetocephalography: a non-invasive alternative to the Wada procedure. *J Neurosurg* 2004; 100: 867-76.

Raichle ME. Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective. *Proc Natl Acad Sci* 1998; U.S.A. 95, 765-72.

Rouleau I, Robidoux J, Labrecque R, Denault C. Effect of focus lateralization on memory assessment during the intracarotid amobarbital procedure. *Brain Cogn* 1997; 33: 224-41.

Rutten GJM, Ramsey NF, Van Rijen PC, Alpherts WC, Van Veelen WM. fMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *NeuroImage* 2002; 17: 447-60.

Schlaggar BL, Brown TT, Lugar HM; Visscher KM, Miezin FM, Petersen SE. Functional neuroanatomical differences between adults and school-age children in the processing of single words. *Science* 2002; 296: 1476-79.

Shmuel A, Yacoub E, Pfeuffer J, et al . Sustained negative BOLD blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron* 2002; 36: 1195-1210.

Siegel AM, Culver JP, Mandeville JB, Boas DA. Temporal comparison of functional brain imaging with diffuse optical tomography and fMRI during rat forepaw stimulation. *Phys Med Biol* 2003; 48: 1391-1403.

Smith ML, 2001. Presurgical neuropsychological assessment. In: Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O. *Neuropsychology of Childhood Epilepsy*. New York Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2001, 207-14.

Trenerry MR, Loring DW. Intracarotid amobarbital procedure. *Epilepsy* 1995; 5: 721-28.

Villringer A, Chance B. Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends Neurosci* 1997; 20: 435-42.

Villringer A, Plank J, Hock C, Schleinkofer L, Dirnagl U. Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in adults. *Neurosci Lett* 1993; 154: 101-4.

Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: Experimental and clinical observations. *J Neurosurg* 1960; 17: 266-82.

Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, et al .Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopy mapping. *Neurosci Lett* 1998; 256: 49-52.

Watson NF, Dodrill C, Farrell D, Holmes MD, Miller JW. Determination of language dominance with near-infrared spectroscopy: comparison with the intracarotid amobarbital procedure. *Seizure* 2004; 13: 399-402.

Wilcox T, Bortfeld H, Woods R, Wruck E, Boas DA. Using near-infrared spectroscopy to assess neural activation during object processing in infants. *J Biomed Opt* 2005; 10: 11010.

Williams J, Rausch R. Factors in children that predict performance on the intracarotid amobarbital procedure. *Epilepsia* 1992; 33: 1036-41.

Table 1. Demographic data of the participants.

| Participants | Gender | Age | Handedness | Neurological condition | Age (yrs) at seizure onset | Cognitive status ¹ | Method of language lateralization |
|------------------------------|--------|-----|------------|---|----------------------------|--|---|
| Healthy adults | | | | | | | |
| 1 | M | 28 | R | Normal | - | Normal | fMRI |
| 2 | M | 25 | R | Normal | - | Normal | fMRI |
| 3 | F | 26 | L | Normal | - | Normal | fMRI |
| Epileptic adults | | | | | | | |
| 4 | M | 18 | R | Right temporal lobe epilepsy | 11 | Mild frontal dysfunction | IAT, fMRI |
| 5 | M | 29 | L | Lennox-Gastaut Syndrome, callosotomy | 2 | Borderline mental abilities, callosal disconnection syndrome | fMRI |
| Epileptic children | | | | | | | |
| 6 | M | 13 | R | Left temporal lobe epilepsy | 1 | Language and executive deficits | IAT |
| 7 | M | 9 | R | Left temporal lobe epilepsy with secondary generalization | 5 | ADHD, expressive dysphasia, memory and executive deficits | IAT |
| 8 | F | 15 | R | Left fronto-temporal epilepsy | 8 | Mild mental retardation, language deficit, executive problems, memory deficits, generalized anxiety disorder | IAT-left hemisphere, intercranial grid IAT |
| 9 | M | 14 | B | Left fronto-temporal epilepsy | 9 | Receptive and expressive language deficiencies, slowing of information processing | |
| 'Special' populations | | | | | | | |
| 10 | M | 12 | R | Pervasive developmental disorder, prenatal subcortical lesion | - | Mild to moderate mental retardation, severe dysphasia | None |
| 11 | F | 3 | R | Normal | - | Normal | None |

M = male; L=Left; R=right; ¹ See methods for cognitive measures used

Table 2. Number of usable NIRS channels (2 to 5 cm) for each participant.

| Participants | Number of usable channels |
|------------------------------|----------------------------------|
| Healthy adults | |
| 1 | 88 |
| 2 | 76 |
| 3 | 98 |
| Epileptic adults | |
| 4 | 96 |
| 5 | 86 |
| Epileptic children | |
| 6 | 96 |
| 7 | 88 |
| 8 | 90 |
| 9 | 78 |
| “Special” populations | |
| 10 | 98 |
| 11 | 92 |

Table 3. Results obtained on the verbal fluency task.

| Participants | Number of words per 30 seconds |
|------------------------------|---------------------------------------|
| Healthy adults | |
| 1 | 11 |
| 2 | excluded |
| 3 | 16.3 |
| (Mean) | (13.65) |
| Epileptic adults | |
| 4 | 8.3 |
| 5 | 7.6 |
| (Mean) | (7.95) |
| Epileptic children | |
| 6 | 11.3 |
| 7 | 6.1 |
| 8 | 7.2 |
| 9 | 13.6 |
| (Mean) | (9.5) |
| “Special” populations | |
| 10 | 5.4 |
| 11 | 5.4 |
| (Mean) | (5.4) |

Table 4. Comparisons between IAT, fMRI and NIRS results.

| Participants | IAT | fMRI | NIRS |
|------------------------------|-----|------------------------------|----------|
| Healthy adults | | | |
| 1 | - | LI = 1, $p \leq 0.01$; L | L |
| 2 | - | LI = 0.54, $p \leq 0.01$; L | excluded |
| 3 | - | LI = 0.71, $p \leq 0.01$; L | L |
| Epileptic adults | | | |
| 4 | L | LI = 1, $p \leq 0.01$; L | L |
| 5 | - | LI = 0.79, $p \leq 0.01$; L | L |
| Epileptic children | | | |
| 6 | L | - | L |
| 7 | B | - | B |
| 8 | L | - | L |
| 9 | L | - | L |
| 'Special' populations | | | |
| 10 | - | - | L |
| 11 | - | - | L |

LI=Laterality index; L=Left; B=Bilateral

Figure 1.

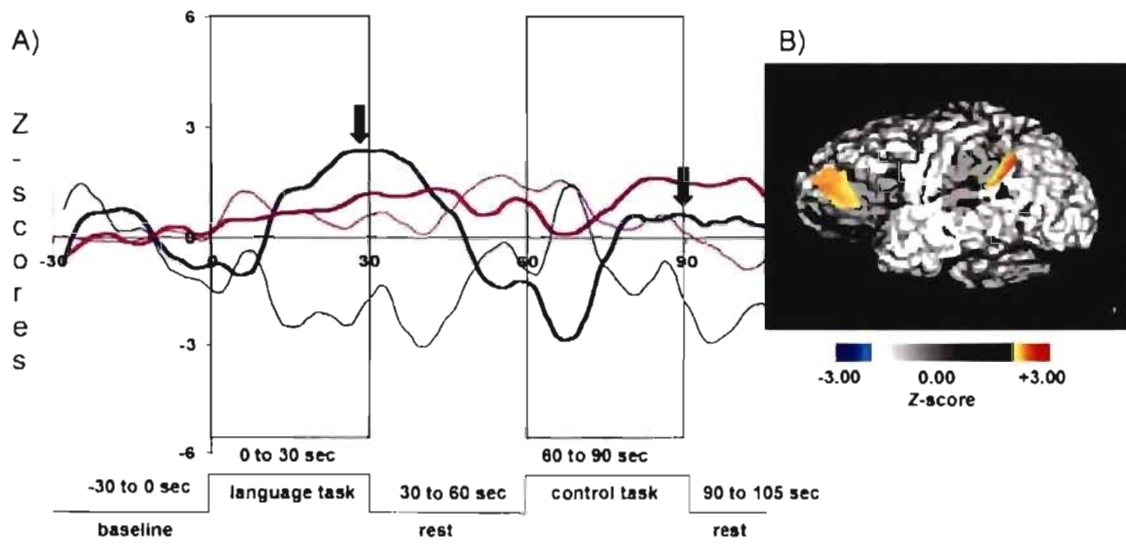


Figure 2.

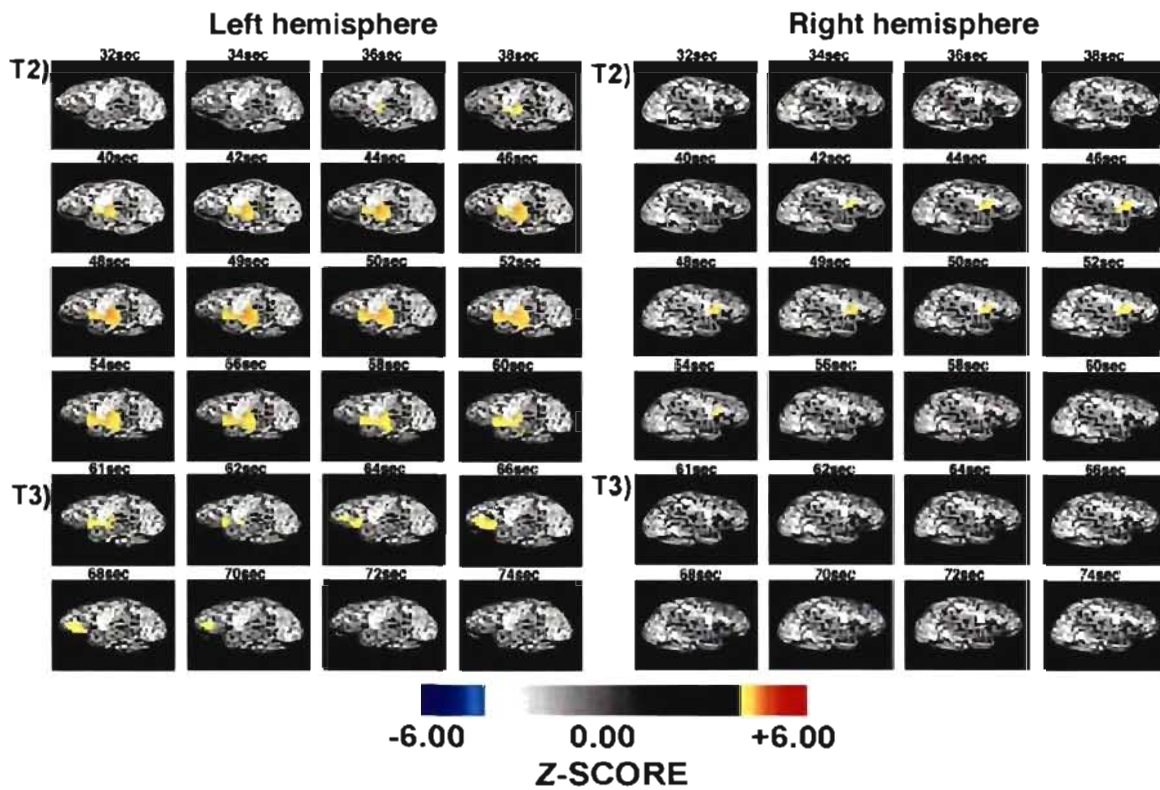


Figure 3.

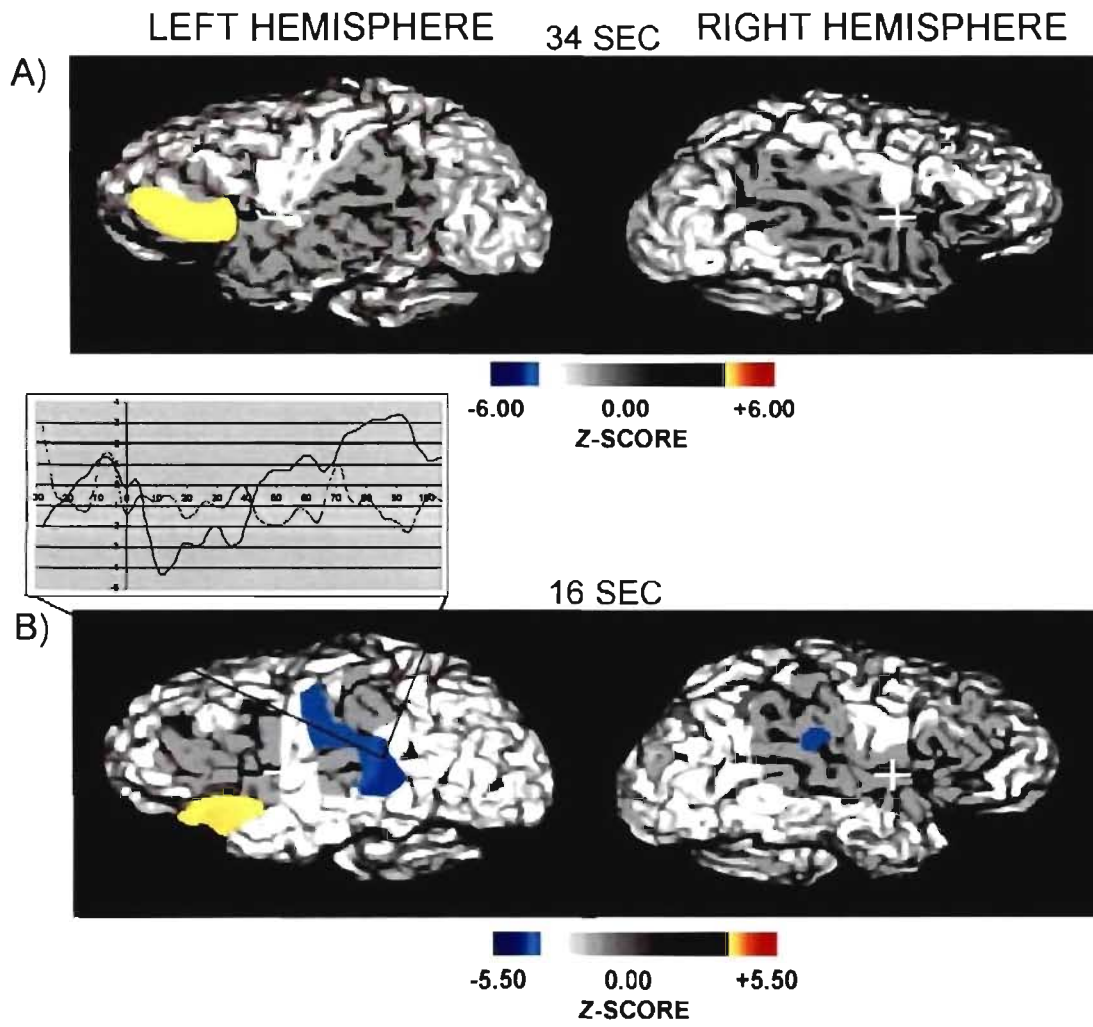


Figure 4.

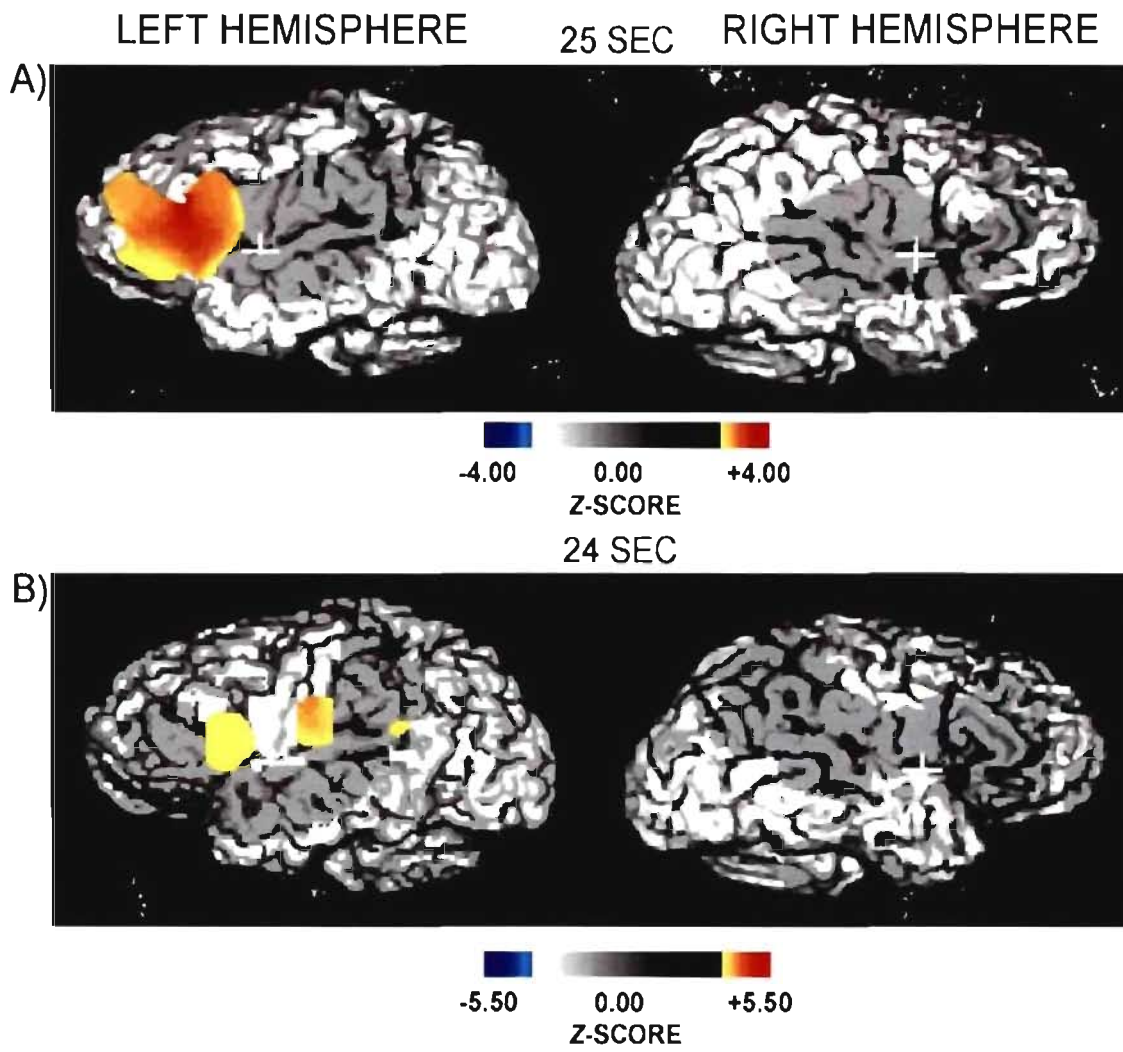


Figure 5.

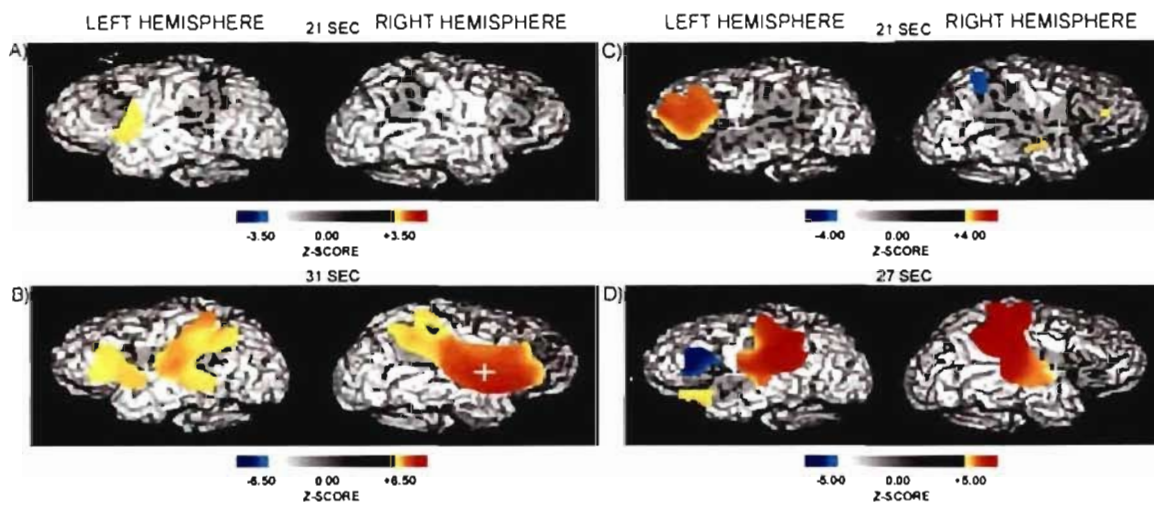


Figure 6.

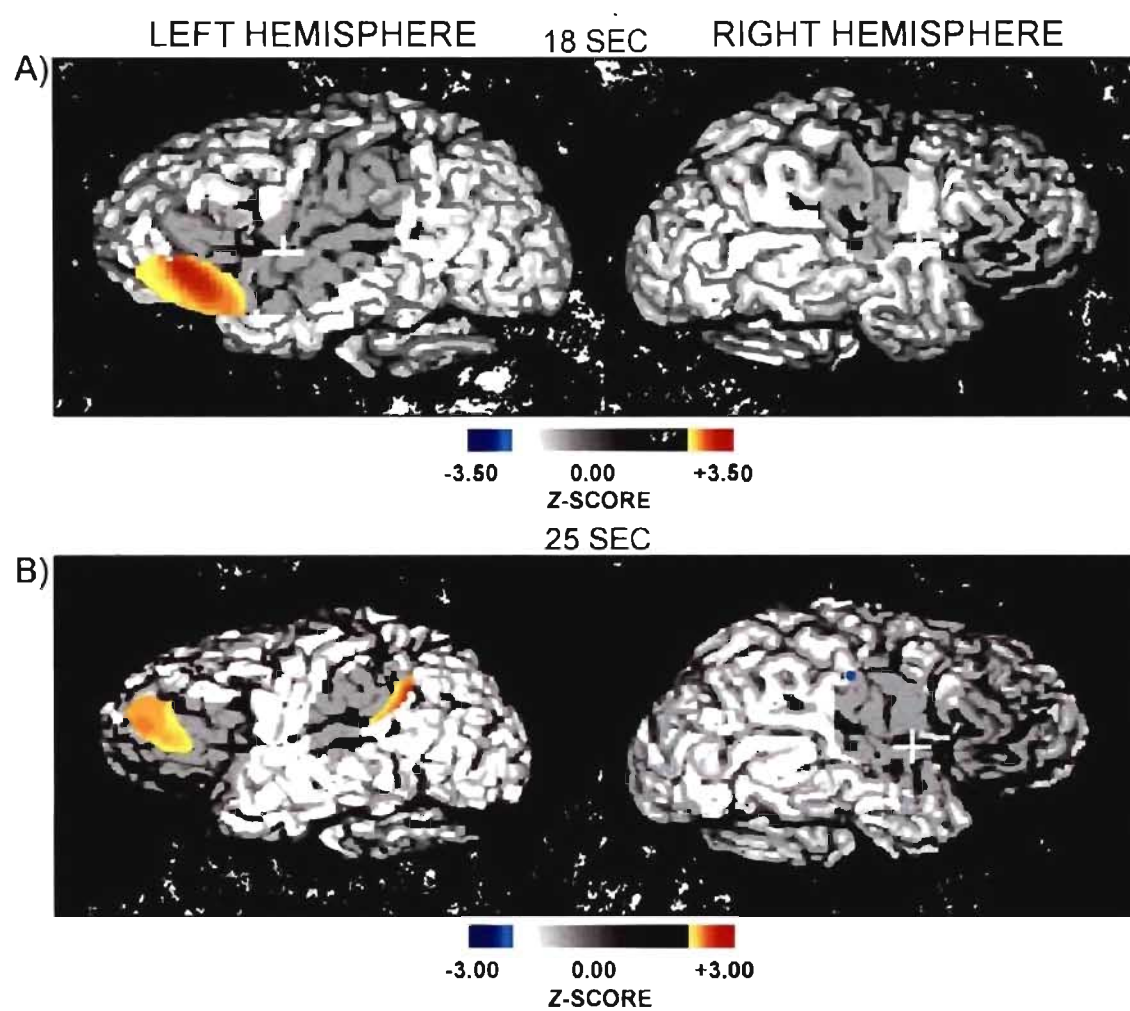


Figure legends

Fig. 1. One-block time course including baseline, language task, resting period, control task and resting period. These data were gathered from the healthy 3-year-old girl (participant 11). In Fig. 1a, left hemisphere activations (Talairach coordinates of this channel: $x = \text{surface}$, $y = 49$, $z = 17$) are illustrated in blue, and right hemisphere activations in red. HbO concentrations are indicated as solid lines whereas HbR levels correspond to the dotted lines. A clear left hemisphere activation is shown by an increase in HbO concentration and a decrease in HbR concentration during the language task (zero to 30 seconds) as compared to the right hemisphere, in which no clear increase in HbO concentration and decrease in HbR concentration are observed during either task. The blue arrow indicates maximal increase of HbO during the language task ($z = 2.5$) and the green arrow indicates HbO concentration at the end of the control task ($z = 0.5$), which was the maximal activation time point observed during this task. The sum of these two values (in this case, a z-score of 3.00) was used to determine the plot range when visualizing the data on the template (Fig 1B).

Fig. 2. Left and right NIRS activations during the verbal fluency task (T2: 30 sec) and the rest period (T3: 30 sec) of participant 1. Since no activation was seen during the baseline (T1: 30 sec), the last 15 seconds of the rest period (T3), the control task (T4: 30 sec) and the last rest period (T5: 15 seconds), only the T2 and T3 time courses are shown. Note that activation in Broca's area starts earlier and lasts longer than activation in the corresponding area in the right hemisphere (see text for details).

Fig. 3. NIRS results of the two healthy adults (participants 1 and 3). The plot range for participant 1 (A) was 6.00 and the value for participant 3 (B) was 5.50. Both participants demonstrate a clear activation in Broca's area. Note that, in contrast to participant 1, participant 3 also shows a deactivation in the equivalent area of Wernicke's area in the right hemisphere during the language task. As shown in the upper right of Fig. 3B (left hemisphere), the deactivation in the left hemisphere (blue area) in this subject is not characterized by an increase in HbR, but rather by a decrease in HbO concentration during the verbal task. Thus, this deactivation is not considered to be relevant and must be reflecting noisy signals.

Fig. 4. NIRS results of the epileptic adults (participants 4 and 5). The plot range for participant 4 (A) was 4.00 and the value for participant 5 (B) was 5.50. Both participants show a clear activation in Broca's area. Participant 5 also shows an activation in Wernicke's area.

Fig. 5. NIRS results of the epileptic children: (A) participant 6 (plot range: 3.5), (B) participant 7 (plot range: 6.5), (C) participant 8 (plot range: 4.0) and (D) participant 9 plot range: 5.0). Participants 6 and 8 show a clear left-hemisphere activation similar to that observed in the adults. Participant 7, the 9-year-old epileptic child who developed epilepsy at age 5, exhibits bi-hemispheric activations in Broca's and Wernicke's areas. Participant 9 shows an activation in Broca's area (most anterior yellow zone), a simultaneous bilateral activation in a posterior region corresponding to Wernicke's area and surrounding regions, as well as a deactivation in a region adjacent to Broca's area.

Fig. 6. NIRS results of the "special" populations (A) participant 10 (plot range: 3.5) and (B) participant 11 (plot range: 3.0). Both subjects show the typical left hemisphere activation in Broca's area during the language task.

ARTICLE 3

Publié dans
Epilepsy and Behavior
2008

Gallagher, A. Bastien, D, Pelletier, I, Vannasing, P, Legatt, AD, Moshé, SL, Jehle, R, Carmant, L, Lepore, F, Béland, R, Lassonde, M. (2008). A non-invasive pre-surgical expressive and receptive language investigation in a 9-year-old epileptic boy using near-infrared spectroscopy (NIRS). Epilepsy and Behavior, 12, 340-346.

A non-invasive pre-surgical expressive and receptive language investigation in a 9-year-old epileptic boy using near-infrared spectroscopy (NIRS)¹.

Anne Gallagher^{1,2}, Danielle Bastien^{1,2}, Isabelle Pelletier^{1,2}, Phetsamone Vannasing¹, Alan D. Legatt³, Solomon L. Moshé³, Rana Jehle³, Lionel Carmant^{1,4}, Franco Lepore^{1,2}, Renée Béland², Maryse Lassonde^{1,2}

1. Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada;

2. Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Université de Montréal; Montréal, Québec, Canada;

3. Departments of Neurology, Neuroscience and Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, Bronx, New York, USA;

4. Service de Neurologie, Hôpital Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada.

¹ **Correspondence** : Maryse Lassonde, Canada Research Chair in Developmental Neuropsychology, Département de Psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succusale Centre-Ville, Montréal, Qc, H3C 3J7, Canada

ABSTRACT

The intracarotid amobarbital test (IAT) is used for pre-surgical evaluation of language lateralization. However, this procedure has many limitations, especially in children. As an alternative to IAT, we used near-infrared spectroscopy (NIRS) to investigate expressive and receptive language lateralization as part of the pre-surgical evaluation in a 9-year-old Yiddish-speaking boy with a probable left temporal epileptic focus. This child could not tolerate IAT or fMRI. He underwent two NIRS recording sessions while performing expressive and receptive language tasks. Results showed predominantly left-sided expressive language in Broca's area with ipsilateral cortical recruitment of more posterior regions. Receptive language showed a bilateral cerebral pattern, perhaps as an expression of cerebral plasticity or compensation in this young patient. This case-report illustrates that NIRS may contribute to pre-surgical investigation and could become a non-invasive alternative to IAT and fMRI in determining speech lateralization in children.

Keywords: Epilepsy, Surgery, Optical imaging, Intracarotid amobarbital test, Children, speech lateralization, cortical functional localization, brain mapping.

1. Introduction

Until recently, the intracarotid amobarbital test (IAT) or Wada test [1, 2] has been the most widely used procedure for the exploration of language lateralization in epileptic patients slated for surgery. This procedure is somewhat invasive, and its validity cannot be verified by means of test-retest studies [3]. Moreover, the IAT does not provide precise information about language localization [4], and it is constrained by the variability of the timing of the sodium amytal action [5]. The patients' altered level of consciousness and their behavioural and emotional reactions can also obscure the results obtained through this technique [6]. Finally, the technique is difficult to apply to young children [7] and in patients with mental retardation, language and/or behaviour problems [8]. This is an important limitation because half of epileptic children have cognitive or behavioural problems [9] and also because early surgical intervention is crucial in many cases. Clinical evidence suggests that the younger the child, the more effective the epilepsy surgery [10].

To find non-invasive alternatives to IAT, recent imaging techniques such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and magnetoencephalography (MEG) have been used to investigate language dominance [11, 12]. However, as with IAT, these techniques are sometimes difficult to use in young children and in patients with serious cognitive or behavioural problems. Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a non-invasive functional imaging technique that can easily be applied in paediatric and cognitively limited patients [i.e. 13]. NIRS is a relatively new technique, which allows the measurement of haemodynamic changes associated with neural activity [14]. The different light absorption spectra of oxy-haemoglobin (HbO) and deoxy-haemoglobin (HbR) within the near-infrared spectrum allow for the measurement of concentration changes of these substances in living tissues [15, 16]. Near-infrared light of two wavelengths between 680 and 1000 nm is directed through optic fibres to the head of the patient. The amount of detected light reflects the amount of absorption of the two wavelengths in targeted cerebral areas [for review see 17].

This technique has several advantages over other imaging methods [17-19]. First, it allows independent measurement of concentration changes of HbO and HbR, as well as measurement of total haemoglobin (HbT), which is the sum of HbO and HbR. Second, the equipment is portable [20, 21] and less costly than fMRI or MEG. Finally, and most importantly, there are no major restrictions on movements or verbalization during recording which renders the technique suitable for studies in mentally-challenged people as well as in young children, even infants [13].

Previous work suggested that NIRS may be used to explore expressive language lateralization in adults [22-25], and in epileptic children [26]. However, for a complete language lateralization investigation, pre-surgical assessment should provide information not only about expressive, but also about receptive language processing. In an intact brain, expressive language and receptive language are associated with different cerebral areas, Broca's area and Wernicke's area respectively. Thus, each type of language (expressive and receptive) may be subject to different functional reorganization patterns that could significantly influence post-surgical cognitive and communicative outcome if not taken into account. To our knowledge, no study has yet employed NIRS to determine receptive language lateralization in epileptic children. The present work constitutes the first attempt to use NIRS to investigate both expressive and receptive language processing in a young epileptic child whose language organization could not be evaluated with other non-invasive techniques.

2. Case Report

The patient is a 9-year-old boy with a history of intractable seizures. The family history includes two cousins on the father's side who have been diagnosed with tuberous sclerosis and one relative on the mother's side who had a seizure at the age of thirty-four. However, the patient is the product of a normal pregnancy, labour, and delivery, and had normal developmental milestones. Genetic testing showed that he does not have tuberous sclerosis and is not a carrier. Seizures started at age five, and were characterized by right facial twitching and staring to the left, followed by clonic movements of the right upper, rather than the lower, extremity, as well as

automatisms. Multiple antiepileptic drugs failed to control seizures. Interictal electroencephalography (EEG) showed left frontal and left temporal spikes. Seizures captured during video-EEG monitoring using scalp and sphenoidal electrodes had left anterior temporal onsets. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed left-sided cortical atrophy predominantly involving the frontal lobe and abnormal hyperintense signal in the left frontal subcortical white matter. Ictal and interictal single-photon emission computed tomography (SPECT) scans suggested changes within the left temporal lobe related to seizures. A positron emission tomography (PET) scan showed hypometabolism in the left hemisphere, most prominent in the left temporal region.

The patient's first language is Yiddish and he also has limited English skills. He does not have any knowledge of other languages. Neuropsychological assessment performed in English was inconclusive because of the language barrier. The IAT, which included an object naming task and a verbal command task, was also inconclusive as the child was uncooperative but these tasks suggested that there was language representation in the left hemisphere. Finally, only limited functional assessment of language could be carried out using fMRI. No response was achieved during a picture-naming task, possibly due to the patient's inability to understand the task's instructions. However, a word listening task was also administered to the patient during fMRI and the results demonstrated right-greater-than-left bilateral activation in primary auditory cortex, in parts of the superior temporal plane posterior to this cortex, and in the frontal operculum. Consequently, neuropsychological, IAT and fMRI data were inconclusive. Since the patient's epileptic focus was in the left anterior temporal region, the issue of language lateralization had to be addressed more precisely before surgery. In order to do so, the patient underwent NIRS in order to assess his functional expressive and receptive language organization, and to evaluate the potential of this non-invasive technique to assess language lateralization in this young patient with whom conventional techniques had failed.

3. Methods

The patient underwent two NIRS recording sessions, during which he performed language tasks on two consecutive days. One hundred and twenty-eight NIRS channels (64 channels on the left hemisphere and 64 channels on the right hemisphere, 8 detectors and 16 multiplexed channel–source-detector combinations) placed over cerebral regions that are known to be related to language functions (Broca’s and Wernicke’s areas as well as right homologous regions) were recorded using a multi-channel *Imagent* Tissue Oxymeter (ISS Inc., Champaign, Ill, USA). This oxymeter is composed of 32 sources operating at 690 nm, 32 sources operating at 830 nm (sources are laser-diodes with a power of ~1 mW, connected to the head by 0.4 mm fibres) and 8 detectors, (photomultiplier tubes connected to the head by 3 mm fibre bundles). Two light wavelengths in the near-infrared range were used in order to decompose the signal into HbO and HbR changes using a spectroscopic approach. Hence, 830 nm light is more absorbed by HbO, whereas 690nm light is more absorbed by HbR, allowing quantification of both substances. The optical fibers were placed on the surface of the head, using a light but rigid, helmet, which was comfortably fitted to the child’s head size without restricting head movements. The source-detector distance was held constant between 2.5 and 5 cm. A frequency-domain time-resolved method was used; light sources varied in intensity over time at 110 MHz, thus providing a precise quantification of HbO and HbR concentrations. Optical intensity (DC), modulation amplitude (AC) and phase data were sampled at 39.0625 Hz and acquired in a block design paradigm. DC and AC data were filtered using a low-pass filter of 0.34 Hz, normalized by dividing each value by the mean value across time points for each block and channel and pulse corrected [27]. Channels were selected based on the standard error of phase variations across trials, which eliminates “noisy” channels, whose source-detector distance is too large to detect higher levels of illumination. Forty usable channels were recorded in each hemisphere. Data were then averaged by blocks (ten for each task) and transformed to quantify concentration changes of HbO and HbR for each channel. A language laterality index (LI) was calculated for each task by using the following formula: $LI = (L - R) / (L + R)$. L is the maximal increase of HbO associated with the expressive or the receptive language task, obtained from an averaged curve of all 40 channels covering the left Broca’s and Wernicke’s areas. It is calculated by the analysis software by averaging all 20 HbO values together and all 20 HbR values together at each time point. Using

the same calculation, R is the HbO value obtained from an average curve of all 40 channels covering the right mirror regions of left Broca's and Wernicke's areas measured at the same time as the maximal left increase of HbO. Maximal HbO values were taken from the left hemisphere data because amplitude of maximal HbO values was higher in the left hemisphere and occurred prior compared to the right hemisphere in both tasks (see Figures 1 and 2). The LI ranges from -1 to 1 where a negative value (-1 to -0.26) indicates right language lateralization and a positive value (0.26 to 1) indicates left language dominance. Finally, a value between -0.25 and 0.25 inclusively is considered to reflect bilateral language lateralization. An anatomically specific set-up was created based on the MRI of the patient to ensure that optical fibres were placed over the regions of interest (ROI). This was done using a stereotaxic system (*BrainsightTM Frameless 39*, Rogue research, Canada), which enabled the transfer of ROI, determined by MRI, onto the helmet. The location of each optical fibre and four fiducial points was digitized and recorded by means of the same stereotaxic system to allow for precise alignment between the NIRS and the anatomical data of the patient. The same set-up was used in both NIRS sessions.

In order to investigate language lateralization, the patient performed an expressive language task (first session) as well as a receptive language task (second session) during NIRS. Since he communicates exclusively in Yiddish, both tasks were explained by the father and performed by the child in Yiddish. Furthermore, his father stayed in the testing room during the entire experiment as a translator, to encourage his son and to ensure that he was actually performing the tasks or at least attempting to do so.

The *expressive language task* consisted of a categorical verbal fluency task. The latter was accompanied by an oro-motor control task, which was a nonsense syllable repetition task. During the verbal fluency task, the printed English name of a familiar category (e.g., first names, toys, clothes) appeared on the computer screen located at a distance of 84 cm in front of the patient's head and was immediately translated out loud to the patient by his father. The patient was instructed to name as many items as possible belonging to the specified category and to continue as long as the category name remained on the screen. In the nonsense syllable repetition task, two pronounceable syllables (e.g. be ra) appeared on the screen and were read by the patient's father. The patient was asked to repeat the syllables as long as they remained on the screen. He

underwent a few practice sessions prior to optical imaging recording. During testing, ten categories and ten pairs of syllables were presented alternatively to the patient. Each block had a duration of 2 minutes and 15 seconds. This time was divided as follows: a 30-sec baseline period, followed by 30 seconds of testing with the verbal fluency task, a 30-sec resting period, 30 seconds of testing with the nonsense syllable repetition task and a final 15-sec resting period (see Figure 1). During both tasks, the participants' responses were tape recorded.

During the second testing session, the patient performed a *receptive language task*, which consisted of listening to ten short stories (30 seconds) read in Yiddish. An auditory control task was also administered and consisted of listening to ten stories (also 30 seconds) read in French. Each story in Yiddish was followed by a story in French, and they were all read by his father in a dimly-lit room. He was instructed to listen carefully to the stories and to try to understand them. All ten blocks were composed of 30 seconds of baseline, 30 seconds of story read in Yiddish, 30 seconds of rest, 30 seconds of story read in French (control task) and 15 seconds of rest.

4. Results

The NIRS procedure was well tolerated and the patient remained cooperative during both sessions. He seemed motivated to perform tasks, albeit at a limited level of competence (between zero and nine words per 30 seconds, mean = 4.7 words). Even if it was difficult for him to stay relatively motionless during recordings, reliable NIRS results were obtained.

Expressive language task results showed a typical left Broca's area activation, which is characterised by an increase of HbO and a small decrease of HbR in this cerebral region during the verbal fluency task. In contrast, no cerebral activation (no clear increase of HbO with even an increase of HbR) occurred during the control task (nonsense syllable repetition task) (Figure 1a). A superior temporal gyrus (Wernicke's area) activation, extending posteriorly, was also measured during the fluency task, but at a lower intensity than the Broca's area activation (Figure 1b). However, the temporal evolution of activations in Broca's and Wernicke's areas was similar (See

legend, Figure 1). The HbO pattern in their mirror image counterparts in the right hemisphere (Figure 1a, pink curve) followed the one observed in the left hemisphere (Figure 1a, blue curve): a first activation during the language task (Figure 1a, blue arrow) followed 25 seconds later by a second peak (Figure 1a, pink arrow, in the first rest period). However, the first activation was much more pronounced in the left hemisphere than in the right, whereas the second peak was similar in both hemispheres. The maximal increase of HbO obtained from an average of all 40 channels covering the left Broca's and Wernicke's areas was recorded 27 seconds after baseline and had a value of 5.19 μmol , whereas the value measured at the same time from an average of all 40 channels covering right mirror regions of left Broca's and Wernicke's areas was 1.17 μmol . Expressive language laterality index $((5.19 - 1.17) / (5.19 + 1.17) = 0.63)$ suggested a left-hemispheric language representation.

Results from the receptive language task revealed a simultaneous activation of Wernicke's and Broca's areas and their corresponding areas on the right side. As indicated in figure 2, enhanced HbO and reduced HbR concentrations were seen in the left and right superior temporal gyri as well as in Broca's area and its right homologous region. A first small cerebral activation was measured at the beginning of the story in Yiddish, starting during the baseline at around -8 seconds. A second more pronounced activation was also observed following the story in Yiddish. It is noteworthy that temporally, this cerebral activation started between both stories (Yiddish and French) at around 45 seconds and ended during the reading in French. A 0.1Hz activity was also noted in HbO and HbR data during the whole time course. Pilot studies conducted in our laboratory on healthy adults using the same receptive task but administered in French (language condition) and scrambled French (control condition) showed an analogous temporal pattern of activation but spatially, the activation remained limited to the left-side, in Wernicke's area. As in these pilot studies, the receptive language lateralization index was calculated from the most prominent activation four seconds after the beginning of the French story (see Figure 2a, blue arrow) but here it showed a bilateral receptive language representation $((3.58 - 2.47) / (3.58 + 2.47) = 0.18)$.

After the NIRS sessions had been completed, arrays of subdural grid and strip electrodes were implanted over the left frontal, temporal, and parietal lobes. Implanted electrodes were stimulated while the patient was performing language tasks (naming pictures and counting). Results indicated language localization in Broca's area since speech arrest or marked slowing of speech were produced by electrical stimulation of this area. The patient was able to speak during electrical stimulation of electrodes in the anterior temporal lobe. The presence of eloquent cortex in the posterior part of the superior temporal gyrus (Wernicke's area) could not be demonstrated because stimulation there produced an intense sensation of nausea. There were no implanted electrodes on the right side. Nine seizures were captured during video-EEG monitoring using the implanted electrodes. Eight of them had left temporal lobe EEG onsets; one had a possible orbitofrontal EEG onset. A left temporal lobectomy including hippocampo-amygdalectomy was performed. Pathological examination of the resected left temporal lobe tissue showed gliosis and focal cortical dysplasia type IA [28]. Postoperatively there was no change in language function. Seizures were decreased in frequency, but the patient did not become completely seizure-free.

5. Discussion

The aim of the present work was to investigate expressive and receptive language lateralization in a young Yiddish-speaking epileptic child with whom other investigating techniques had failed. Contrary to IAT and fMRI, NIRS was well tolerated by this 9-year-old boy, who stayed cooperative during the entire procedure. He kept moving around for the major part of the NIRS recordings, however clear and reliable data were collected.

Results from the expressive language task showed a left Broca's and Wernicke's areas activation. A right activation in the homologous areas was also obtained but at a much lower intensity. A second activation occurring 25 seconds after the first left activation was also measured in both hemispheres. In neurologically intact individuals, verbal fluency tasks typically recruit the left Broca's area, which has been associated with expressive language [29]. Our patient also showed such a frontal activation pattern during word production, a result which was confirmed by electrical stimulation of implanted electrodes. However, the word fluency task also

elicited an activation of the left Wernicke's area. Cerebral reorganization can occur following brain damage, especially in younger and impaired patients. In the present case, the left frontal atrophy seen on the MRI may have induced a reorganization of speech production networks. Thus, recruitment of the left superior temporal gyrus seems to have occurred through compensation or plasticity processes. The right hemisphere activation (second peak) in homologous regions of Broca's and Wernicke's areas could indicate the emergence of an independent language area that would be another sign of cerebral reorganization in this young epileptic patient. In fact, cerebral reorganization for expressive language in epileptic adult and children patients has also been reported in few previous studies using NIRS [25-26]. We ourselves [26] have previously reported a bilateral speech lateralization profile in a 9-year child also presenting left temporal lobe epilepsy.

Story listening paradigms have been used in fMRI to assess receptive language lateralization in adults [30-32] and children [33, 34]. Such a paradigm is easy to use with pediatric and mentally-impaired patients. In neurologically intact individuals, this task is typically associated with a left Wernicke's area activation [35]. Our patient's results show a bilateral pattern of activation involving both anterior and posterior regions. The left anterior temporal focus in this participant may have forced reorganization by extending the receptive language region from the left Wernicke's area to more anterior ipsilateral regions (Broca's areas) as well as to their right homologous regions (superior temporal gyrus and infero-frontal regions). This pattern of activation may again suggest that compensation occurred through plasticity. Alternately, it is possible that the very nature of the task, which proved to be difficult for this child, may have elicited a more extended recruitment of cerebral regions. Such a cerebral reorganization pattern of recruitment has been previously reported in Alzheimer's patients who were performing memory tasks during PET recording [36].

In the receptive paradigm, we found a first activation peak of relatively weak amplitude starting just prior to the beginning of the Yiddish story. The latter activation cannot be associated to the story read in Yiddish because it started during baseline, eight seconds before the beginning of the Yiddish story. This first peak may reflect expectation from the patient for the beginning of the story. In fact, the main cerebral activations did not occur during the story read in Yiddish but

started between the Yiddish and French stories and ended while the story was being read in French (second and third activation peaks on the graph, Figure 2). During the reading in Yiddish the patient remained calm, enjoying the story. When the reader stopped, he was probably trying to rehearse the story and expecting the next part of it, which was coming in the next block. Thus, the main activation (second activation peak) occurring after the story in Yiddish should reflect the semantic integration processes usually associated with Wernicke's area whereas the third activation peak should indicate cognitive preparation and/or the expectation of more semantic information to come. The delay between the story in Yiddish and the cerebral activation is expected because the participant needs semantic information to proceed to a linguistic treatment. This pattern of cerebral activation has previously been obtained in our laboratory from pilot healthy participants except that it was limited to unilateral activation of the left Wernicke's area, thus suggesting that it reflects linguistic processing.

A 0.1Hz activity was also measured in HbO and HbR data during the entire duration of the receptive task. This activity was not observed in expressive task data. This component can most probably be attributed to Mayer physiological activity. Mayer waves are described as oscillations of arterial pressure occurring spontaneously in humans at $\sim 0.1\text{Hz}$ [for reviews, see 37, 38]. This physiological noise still constitutes a challenge in NIRS data analysis because it cannot be properly filtered considering its similar frequency to the optical signal. The physiological mechanism inducing Mayer waves is not completely understood yet, but literature reports that these waves' amplitude and frequency are not constant in time, are dependent on the individual and can vary between tasks [37, 38]. All these factors contribute to the difficulty in eliminating Mayer waves. Task differences may explain why we did not observe Mayer waves during the expressive task when the patient was more active compared to the receptive task which is a passive protocol. However, in the present study, this component does not significantly interfere with the interpretation of the data since the amplitude of the measured cerebral activations is superior to that of the Mayer waves.

Finally, even though there were significant language barriers with this patient and he was moving during recordings, reliable data were obtained using NIRS, allowing the assessment of expressive and receptive language organization patterns in this young boy. Data suggest that NIRS is a useful technique for paediatric and mentally-challenged patients. Replication in larger populations could lead to NIRS becoming a non-invasive alternative to IAT, and could also serve as guidance for further investigations of language using implanted electrodes.

Acknowledgements

We are grateful to Martin Thériault for programming stimulus presentation and to Julie Tremblay for helping in NIRS data analyses. We are also indebted to the engineering and orthotic prosthesis team of the Sainte-Justine University Hospital Center for their help in developing the optical imaging helmet.

This work was supported by funds from the Canada Research Chair in Developmental Neuropsychology held by Dr. Maryse Lassonde, the Canada Research Chair in Cognitive Neurosciences held by Dr. Franco Lepore, research grants by the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ), the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) awarded to Maryse Lassonde and Franco Lepore, the Social Sciences and Humanities Research Council of Canada (SSHRC), and the Fond Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (RQRNT) awarded to Renée Béland, as well as scholarships from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the Canadian Federation of University Women (CFUW), and the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) awarded to Anne Gallagher, M.Ps.

References

- [1] Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: Experimental and clinical observations. *J Neurosurg* 1960; 17: 266-82.
- [2] Rutten GJM, Ramsey NF, Van Rijen PC, Alpherts WC, Van Veelen WM. fMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *NeuroImage* 2002; 17: 447-60.
- [3] Boas WVE, Juhn, A. Wada and the sodium amytal test; the first (and last?) 50 years. *J Hist Neurosci* 1999; 8: 286-92.
- [4] Gaillard WD, Bookheimer SY, Hertz-Pannier L, Blaxton TA. The non-invasive identification of language function. *Neurosurg Clin N Am* 1997; 8: 321-35.
- [5] Bouwer MS, Jones-Gotman M, Gotman J. Duration of sodium amytal effect: behavioral and EEG measures. *Epilepsia* 1993; 34(1):61-8.
- [6] Trenerry MR, Loring DW. Intracarotid amobarbital procedure. The Wada Test. *Neuroimaging Clin N Am* 1995; 5: 721-8.
- [7] Williams J, Rausch R. Factors in children that predict performance on the intracarotid amobarbital procedure. *Epilepsia* 1992; 33: 1036-41.
- [8] Pelletier I, Sauerwein HC, Lepore F, Saint-Amour D, Lassonde M. Non-invasive alternatives to the Wada test in the presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients. *Epileptic Disord* 2007; 9(2): 111-26.
- [9] Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O, editors. *Neuropsychology of Childhood Epilepsy*. New York: KluwerAcademic/Plenum Publishers; 2001.
- [10] Engel J, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1987.
- [11] Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, McKinney C, Papero PH, Weinstein S, et al. fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology* 2004; 63: 1403-8.
- [12] Papanicolaou AC, Simos PG, Castillo EM, Breier JL, Sarkari S, Patariaia S, et al. Magnetocephalography: a non-invasive alternative to the Wada procedure. *J Neurosurg* 2004; 100: 867-76.
- [13] Wilcox T, Bortfeld H, Woods R, Wruck E, Boas DA. Using near-infrared spectroscopy to assess neural activation during object processing in infants. *J Biomed Opt* 2005; 10: 11010.

- [14] Villringer A, Plank J, Hock C, Schleinkofer L, Dirnagl U. Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in adults. *Neurosci Lett* 1993; 154: 101-4.
- [15] Gratton G, Fabiani M. Optical imaging of brain function. In: Parasuraman R, Rizzo M., editors. *Neuroergonomics: The Brain at Work*. Cambridge, MA: Oxford University Press; 2007. p. 65-81.
- [16] Boas DA, Gaudette T, Strangman G, Cheng X, Marota JJA, Mandeville JB. The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics. *NeuroImage* 2001; 10: 76-90.
- [17] Villringer A, Chance B. Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends Neurosci* 1997; 20: 435-42.
- [18] Gratton G, Fabiani M. Shedding light on brain function: the event-related optical signal. *Trends Cogn Sci* 2001a; 5: 357-63.
- [19] Gratton G, Fabiani M. The event-related optical signal: a new tool for studying brain function. *Int J Psychophysiol* 2001b; 42: 109-21.
- [20] Hintz SR, Benaron DA, Siegel AM, Zourabian A, Stevenson DK, Boas DA. Bedside functional imaging of the premature infant brain during passive motor activation. *J Prenat Med* 2001; 29: 335-43.
- [21] Liebert A, Wabnitz H, Steinbrink J, Moller M, MacDonald R, Rinneberg H, et al. Bed-side assessment of cerebral perfusion in stroke patients based on optical monitoring of a dye bolus by time-resolved diffuse reflectance. *NeuroImage* 2006; 24: 426-35.
- [22] Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, Takashiro K, Yamashita Y, Koizumi H, et al. Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopy mapping. *Neurosci Lett* 1998; 256: 49-52.
- [23] Kennan RP, Kim D, Maki A, Koizumi H, Constable RT. Non-invasive assessment of language lateralization by transcranial near-infrared optical topography and functional MRI. *Hum Brain Mapp* 2002; 16: 183-9.
- [24] Noguchi Y, Takeuchi T, Sakai KL. Lateralized activation in the inferior frontal cortex during syntactic processing: event-related optical topography study. *Hum Brain Mapp* 2002; 17: 89-99.

- [25] Watson NF, Dodrill C, Farrell D, Holmes MD, Miller JW. Determination of language dominance with near-infrared spectroscopy: comparison with the intracarotid amobarbital procedure. *Seizure* 2004; 13: 399-402.
- [26] Gallagher A, Thériault M, Maclin E, Low K, Gratton G, Fabiani M, et al. Language mapping using near-infrared spectroscopy (NIRS) in young epileptic patients. *Epileptic Disord* 2007; 9 (3): 141-55.
- [27] Gratton G, Corballis PM. Removing the heart from the brain: compensation for the pulse artefact in the photon migration signal. *Psychophysiology* 1995; 32: 292-99.
- [28] Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N. et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004; 62(Suppl3): S2-S8.
- [29] Lurito JT, Dziedzic M. Determination of cerebral hemisphere language dominance with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimaging Clin N Am*.2001; 11(2):355-63.
- [30] Lehericy S, Cohen L, Bazin B, Samson S, Giacomini E, Rougetet R, et al. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* 2000; 54(8): 1625-33.
- [31] Lurito JT, Lowe MJ, Sartorius C, Mathews VP. Comparison of fMRI and intraoperative direct cortical stimulation in localization of receptive language areas. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24(1): 99-105.
- [32] Schlosser MJ, Luby M, Spencer DD, Awad IA, McCarthy G. Comparative localization of auditory comprehension by using functional magnetic resonance imaging and cortical stimulation. *J Neurosurg* 1999; 91: 626: 35.
- [33] Ahmad Z, Balsamo LM, Sachs BC, Xu B, Gaillard WD. Auditory comprehension of language in young children: Neural networks identified with fMRI. *Neurology* 2003; 60: 1598–605.
- [34] Hertz-Pannier L, Chiron C, van de Moortele PF, Bourgeois M, Fohlen M, Dulac O, et al. Multi-Task fMRI presurgical language mapping in children with cognitive impairment. 5th Fifth International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Germany 1999.
- [35] Schlosser MJ, Aoyagi N, Fulbright RK, Gore JC, McCarthy G. Functional MRI studies of auditory comprehension. *Hum Brain Mapp* 1998; 6: 1-13.
- [36] Desgranges B, Baron JC, de la Sayette V, Petit-Taboué MC, Benali K, Landeau B et al. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. *Brain* 1998; 121: 611-31.

[37] Julien C. The enigma of Mayer waves : Facts and models. Cardiovascular Research 2006; 70 : 12-21.

[38] Obrig H, Neufang M, Wenzel R, Kohl M, Steinbrink J, Einhüpl K et al. Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. NeuroImage 2000; 12 : 623-39.

Figure legends

FIGURE 1: (a) Ten-block-averaged time course including baseline (-30 to 0 second), language task (0 to 30 seconds), resting period (30 to 60 seconds), control task (60 to 90 seconds) and resting period (90 to 105 seconds). The graph illustrates haemoglobin data from an average of all channels covering the left Broca's and Wernicke's areas (blue lines), characterized by an increase of HbO (thick line) and a small decrease of HbR (thin line) in these cerebral regions, more pronounced in the verbal fluency task than in the control task. A typical initial dip (short reduction of HbO) is also obtained before the activation. This haemoglobin pattern is characterized by a first and longer activation peaking at 27 seconds (see blue arrow) followed by a second shorter activation peaking at 52 seconds (see pink arrow). A similar haemoglobin pattern is also observed in the mirror counterparts (pink lines) from an average of HbO and HbR data obtained from all channels placed over these regions. It is noteworthy that the latter pattern is characterized by a first very small increase of HbO (peak at 25 sec) followed by a cerebral activation occurring at 52 seconds. The blue arrow shows that the maximal increase of HbO associated to the language task in the left hemisphere occurred around 27 seconds after baseline (5.19 μmol). Expressive language laterality index was calculated at this time (orange vertical line). The pink arrow indicates that the maximal increase of HbO elicited by the same task in the right hemisphere occurred around 52 seconds after baseline. On the right side of the figure (b), 3D reconstructions of the patient's MRI on which HbT data are projected. HbT data are typically shown on 3D map because it reflects the addition of HbO and HbR data, which cannot be clearly displayed simultaneously on the same brain reconstruction. Top panel: the left view reveals an increase of HbT in Broca's and Wernicke's areas (average data from all channels covering this region during activation period: between 25 to 45 seconds). Bottom panel: increase of HbT is

also observed in right homologous regions (average data from all channels covering this region during activation period: between 45 to 60 seconds), but at a lower amplitude.

FIGURE 2: (A) Ten-block-averaged time course including baseline (-30 to 0 second), listening to a short story read in Yiddish (0 to 30 seconds), resting period (30 to 60 seconds), listening to a short story read in French (60 to 90 seconds) and resting period (90 to 105 seconds). The graph shows haemoglobin data from an average of all channels covering left Broca's and Wernicke's areas (blue lines) and their mirror counterparts (pink lines). A bilateral activation, slightly more pronounced in the left hemisphere (blue arrow) compared to the right side (pink arrow), is observed and characterized by an increase of HbO (thick line) and a decrease of HbR (thin line) after listening to the story in Yiddish (starting around 45 to 50 seconds after baseline, see yellow arrow) in both hemispheres. Receptive language laterality index was calculated at blue arrow time (see vertical orange line, 64 seconds after baseline). A smaller activation is also observed at the beginning of the story in Yiddish, starting during the baseline, at -8 seconds during the time course (red arrow). On the right side of the figure (b), 3D reconstructions of the patient's MRI on which HbT data are projected is shown. Top panel: the left view shows an increase of HbT in Broca's and Wernicke's areas (average data from all channels covering this region during activation period: between 50 to 80 seconds). Bottom panel: increase of HbT is also observed in right homologous regions (average data from all channels covering this region during activation period: between 50 to 80 seconds), but at a slightly lower amplitude.

FIGURE 1.

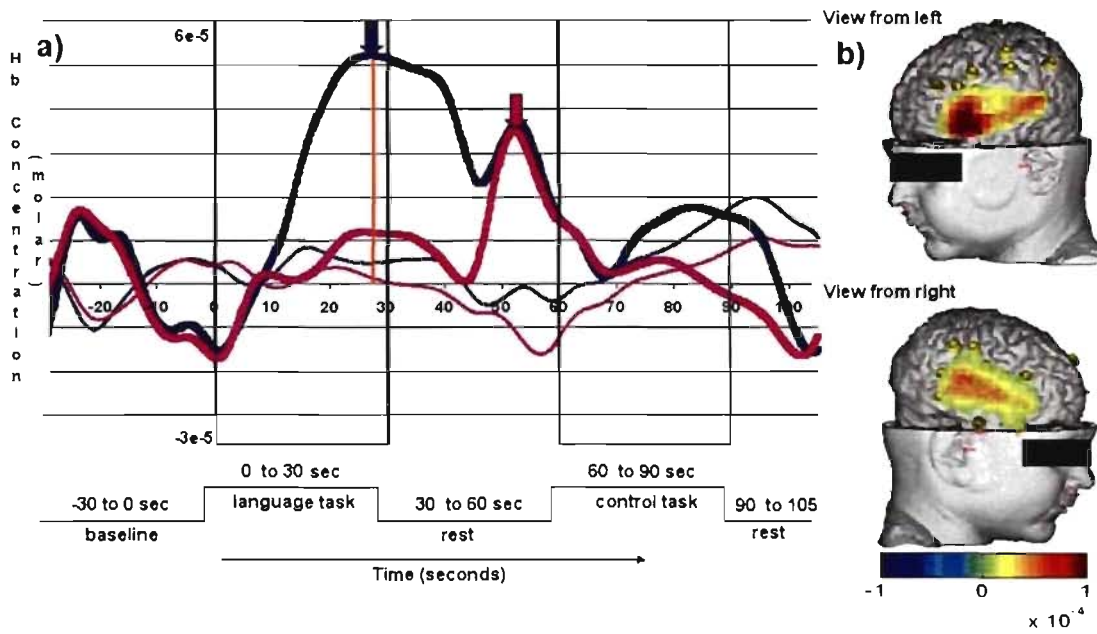
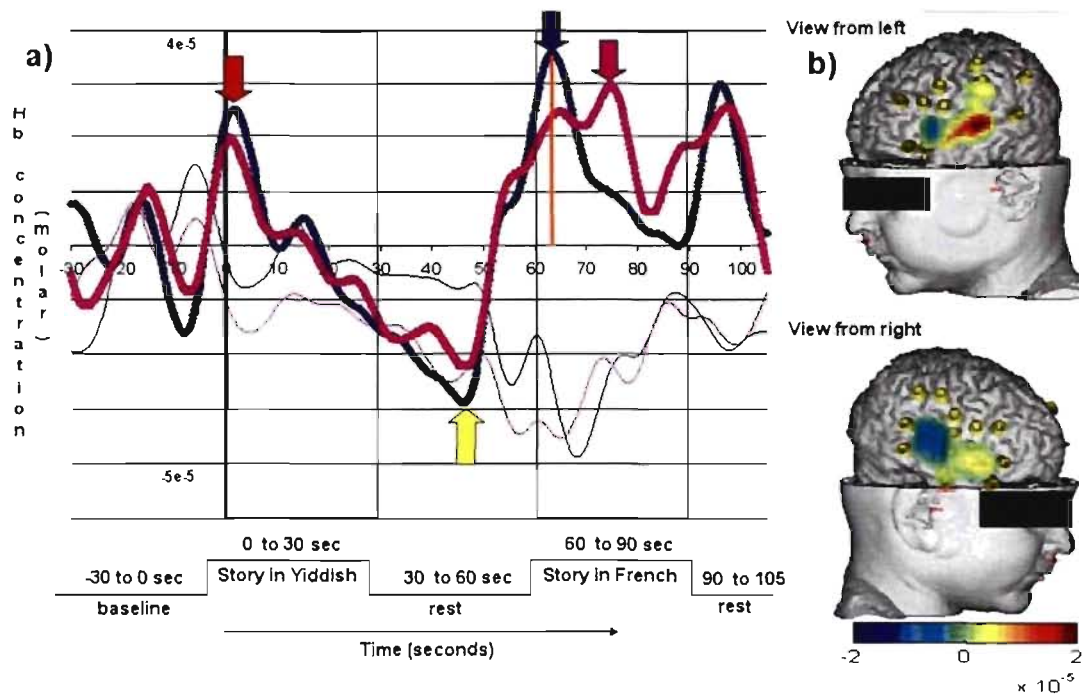


FIGURE 2.



ARTICLE 4

Publié dans

Seizure : European Journal of Epilepsy

2008

Gallagher, A. Lassonde, M, Bastien, D, Vannasing, P, Lesage, F, Grova, C, Bouthillier, A, Carmant, L, Lepore, F, Béland, R, Nguyen, DK. (sous presse). Non-invasive pre-surgical investigation of a 10 year-old epileptic boy using simultaneous EEG-NIRS. Seizure: European Journal of Epilepsy.

Non-invasive pre-surgical investigation of a 10 year-old epileptic boy using simultaneous EEG-NIRS.

Anne Gallagher^{a, b}, Maryse Lassonde^{a, b}, Danielle Bastien^{a, b}, Phetsamone Vannasing^b, Frédéric Lesage^c, Christophe Grova^d, Alain Bouthillier^e, Lionel Carmant^{b, f}, Franco Lepore^{a, b}, Renée Béland^a and Dang Khoa Nguyen^e

^a Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Université de Montréal; Département de Psychologie, C.P. 6128 Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7, Canada;

^b Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Hôpital Sainte-Justine, 3175 Chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec, H3T 1C5, Canada;

^c École Polytechnique, Université de Montréal, C.P. 6079, Succ. Centre-ville Montréal, Québec, H3C 3A7, Canada;

^d Institut Neurologique de Montréal, 3801 rue Université, Montréal, Québec, H3A 2B4, Canada;

^e Service de Neurologie, Hôpital Notre-Dame du CHUM, 1560 rue Sherbrooke Est, Montréal, Québec, H2L 4M1, Canada;

^f Service de Neurologie, Hôpital Sainte-Justine, 3175 Chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal, H3T 1C5, Québec, Canada.

Correspondence : Dang K. Nguyen, MD, FRCPC, Service de Neurologie, Hôpital Notre-Dame du CHUM, 1560 rue Sherbrooke Est, Montréal, Québec, H2L 4M1, Canada

ABSTRACT

Near infrared spectroscopy (NIRS) is a novel imaging technique of potential value in the pre-surgical investigation of patients with refractory epilepsy. We recorded simultaneously electrophysiology (EEG; Compumedics, USA) and Near Infrared spectroscopy (NIRS, ISS, USA) to examine the localization of the ictal onset zone and assess language lateralization in a young epileptic boy (LH, 10 years) as part of his pre-surgical evaluation. LH underwent a prolonged EEG-NIRS recording while electro-clinical and electrical seizures were recorded. Results were compared to those obtained with other pre-surgical techniques (SPECT, FDG-PET, EEG-fMRI, EEG-MEG) and showed good concordance for ictal onset zone localization. A second NIRS session without EEG was carried out in order to investigate language lateralization. For this purpose, the patient performed a categorical verbal fluency task during NIRS recordings. Results showed left-hemisphere dominance for language function in this young boy. This case report illustrates that multi-channel EEG-NIRS has the potential to contribute favourably to pre-surgical investigation in young patients.

Key words: Frontal lobe epilepsy, Pre-surgical assessment, Near-infrared spectroscopy (NIRS), Electrophysiology (EEG), Surgical outcome, Children

INTRODUCTION

Localization of the ictal onset zone remains a challenge in patients with non-lesional neocortical epilepsy. When the magnetic resonance imaging (MRI) is normal, one must typically rely on the clinical and neuropsychological evaluations, video-electroencephalography (EEG) monitoring, inter-ictal/ictal single-photon emission computed tomography (SPECT), and positron emission tomography (PET) [1]. When these complementary assessments fail to adequately localize the ictal onset zone, invasive intracranial electrode studies are required but carry a risk of infection and haemorrhage [2]. In some cases, language lateralization investigation is also required and it is usually done using the invasive intracarotid amobarbital test (IAT) in conjunction with neuropsychological testing. In order to reduce the number of cases where invasive procedures are necessary, recent imaging techniques such as functional MRI (fMRI) and magnetoencephalography (MEG) have been used to investigate language dominance [3, 4], and have replaced the IAT in some clinical centers. Promising non-invasive techniques such as simultaneous EEG-fMRI and EEG-MEG have also been considered for localizing the ictal onset area [5]. However, these techniques are sometimes difficult to use with young children and patients with serious cognitive or behavioural problems. Alternatively in such cases, near-infrared spectroscopy (NIRS) can non-invasively monitor rapid changes of regional cerebral blood volume (rCBV) (as seen during seizures or functional activations). NIRS is a relatively new technique, which allows the measurement of haemodynamic changes associated with neural activity [6]. The different light absorption spectra of oxy-haemoglobin (HbO) and deoxy-haemoglobin (HbR) within the near-infrared spectrum allow for the measurement of concentration changes of these substances in living tissues [7, 8]. Near-infrared light of two wavelengths between 680 and 1000 nm is directed through optic fibres to the head of the patient. The amount of detected light reflects the amount of absorption of the two wavelengths in targeted cerebral areas informing on concentration changes of HbO and HbR in the regions (for review see [9]).

This technique has several advantages over other imaging methods [9, 10, 11]. First, it allows independent measurement of concentration changes of HbO and HbR, as well as measurement of total haemoglobin (HbT), which is the sum of HbO and HbR. Second, the equipment is portable [12, 13] and less costly than fMRI or MEG. Finally, and most importantly, there are no major restrictions on movements or verbalization during recording, which renders the technique suitable for studies in mentally-challenged people as well as in young children, even infants [14]. A potential disadvantage of this technique is the shallow penetration of the photons (between 3 and 5 cm), which renders it difficult or impossible to collect reliable data from subcortical structures. Nonetheless, a spatial resolution below 1 cm can be obtained in most patients. Furthermore, the limited penetration should not have a major impact on studies investigating cortical areas, especially in children who usually have a thinner skull than adults.

Preliminary NIRS studies with adult epileptic populations showed different haemodynamic patterns among different seizure types. More precisely, an increase of rCBV, HbT and HbO, has been reported on the side of seizure focus during complex partial seizures [15, 16, 17], whereas rapidly secondarily generalized seizures have been associated with a decrease of cerebral blood oxygenation [15]. NIRS has also been used to investigate language lateralization in epileptic patients [18], including children [19] showing good concordance with other techniques (IAT, fMRI).

Case Report

L.H. is a 10-year old right-handed boy with no seizure risk factor except for an uncle who suffered from refractory seizures. Onset of seizures occurred at 4 years. Seizures were characterized by daily auras of fear with or without startle, vocalization, left ocular and head deviation. Multiple antiepileptic drugs failed to control seizures. EEG revealed a probable right frontal origin (F4) but no clear lesion was identified on anatomical MRI. Multiple functional imaging techniques were also used. Ictal ^{99m}Tc -ECD SPECT (injection one second after seizure onset) showed a major activation in the right superior frontal and parasagittal areas with an extension to the right antero-lateral frontal regions. FDG-PET showed a right frontal

hypometabolism. L.H. also underwent testing with novel sophisticated techniques (simultaneous EEG-fMRI and simultaneous EEG-MEG). Simultaneous EEG – fMRI acquisitions were used to measure within the whole brain haemodynamic responses that correlate with epileptic discharges detected on scalp EEG (for methodological details see [20]). Simultaneous EEG-MEG were used to measure directly on the scalp electric and magnetic components of signals generated by a population of pyramidal neurons synchronously active during an epileptic discharge (temporal resolution: 1ms, high density covering all the surface of the head: 275 sensors in a VSM-CTF MEG system and 64 EEG electrodes). MEG cerebral sources have been estimated using the Maximum Entropy on the Mean (MEM) source localization technique [21]. Electro-clinical seizures were recorded during both procedures and marked by an expert electroencephalographer. BOLD response and MEG source localization showed a clear activation over the right frontal pole during seizure activity. Ictal EEG-fMRI and ictal EEG-MEG were made possible as the patient had several electrical seizures and clinical seizures only accompanied by a sensation of fear with little or no movement. Thus, all functional techniques pointed towards a right frontal epileptic focus. Paradoxically, neuropsychological data reported language deficits (word finding difficulties, slowing of verbal information planning and processing), and attention deficits. L.H. underwent a prolonged and simultaneous EEG-NIRS recording in order to evaluate the potential of this non-invasive technique to improve the localization of the ictal onset zone. A second NIRS recording without EEG was done to assess language lateralization. The project was previously approved by the Ethics Committees of the Sainte-Justine and Notre-Dame Hospitals.

METHODS

L.H. underwent a three-hour EEG-NIRS video-monitoring session during which electro-clinical and electrical seizures were recorded. During recording, the patient remained passive or slept. One hundred and twenty-eight-NIRS channels placed over right frontal, bilateral parasagittal regions and bilateral rolandic regions were recorded using a multi-channel *Imagent* Tissue Oxymeter (ISS, USA). Optical intensity (DC), modulation amplitude (AC) and phase data were sampled at 39.0625 Hz. DC data were filtered using a band-pass filter of 0.1 to 0.001 Hz,

normalized by dividing each value by the mean value across time points and transformed to quantify concentration changes of HbO and HbR for each channel. Standard EEG video-monitoring was carried out simultaneously using eighteen home-made carbon fibre electrodes and a NeuroScan Synamps 2TM system (Compumedics, USA). EEG data were acquired using a sampling rate of 500 Hz with a bandpass filter of 0.1-100 Hz and a central reference. Electrodes were placed based on the 10-20 system (Fz, Cz, Pz, Oz, Fp1, F3, C3, P3, O1, Fp2, F4, C4, P4, O2, VeOg, HeOg, EKG, EMG). Epileptic activity on EEG and clinical manifestations recorded on video were used to assess onset and duration of seizures. Epileptic discharges were manually marked by an expert electroencephalographer. Optical fibres and electrodes were placed on the surface of the head, using a light and comfortable, but rigid, helmet, which can be adapted to all head sizes without restricting head movements.

In order to investigate language dominance, a second NIRS recording without EEG was carried out using 128-NIRS channels that covered left Broca's and Wernicke's areas and right homologous areas. During this session, NIRS data were acquired in a block design paradigm and were then averaged by blocks (ten for each task). A categorical verbal fluency task (language task) and a nonsense syllable repetition task (oro-motor control task) were performed by L.H. during this second NIRS recording.

For each NIRS session, an anatomically specific montage was created based on the MRI of the patient to ensure that optical fibres were placed over the regions of interest (ROI) specific to the objectives of each recording session (session 1: right frontal, bilateral parasagittal areas and bilateral rolandic regions; session 2: left Broca's and Wernicke's areas and right mirror areas). This was done using a stereotaxic system (*BrainsightTM Frameless 39*, Rogue research, Canada), which enables the transfer of ROI, determined by MRI, onto the helmet. The location of each optical fibre and four fiducial points was digitized and recorded using the same stereotaxic system to allow for precise alignment of the NIRS and the anatomical data.

- Insert Figure 1 about here -

RESULTS

Two electro-clinical and two electrical seizures were recorded over the prolonged EEG-NIRS session. Electro-clinical seizures lasted longer (30 to 36 sec compared to 4 to 13 sec) and elicited larger haemodynamic responses than electrical seizures (Figure 1). These seizures were characterized by a sudden sensation of fear. Electrically, ictal rhythmic spikes over the right fronto-central region were noted. Ictal NIRS mapping co-registered onto the MRI revealed a high increase of rCBV over the right frontal region during both electro-clinical and electrical seizures. More specifically, an initial dip (short reduction of HbO) was measured before an increase of HbT and HbO, and small decrease of HbR, showing a cerebral activation in this region. This was in good concordance with other functional techniques that were used in this patient (Figure 2).

- Insert Figure 2 about here -

Subsequent NIRS recording was carried out comparing activations elicited by the language task (verbal fluency) and the control task (non-sense syllables repetition task). Temporally, left and right cerebral activations occurred simultaneously around 30 seconds after baseline, at the end of the verbal fluency task (Figure 3C). The latter result suggests that some language reorganization may have taken place in the right hemisphere. Overall, however, a more prominent increase of HbO and decrease of HbR were measured in the left inferior-posterior frontal gyrus (Broca's area) compared to its right analogous region, indicating a left hemispheric specialization for language (Fig. 3B).

- Insert Figure 3 about here -

Following a case discussion and examination of different imaging results, it was decided not to proceed to a long-term invasive video-EEG study but rather limit ourselves with intraoperative electrocorticography immediately followed by surgery. Intraoperative electrocorticography revealed continuous spiking over the suspected right frontal focus and a limited right frontal corticectomy was performed. The patient has remained seizure-free since the surgery (follow-up 12 months) compared to multiple daily seizures preoperatively. Pathological analysis of the resected tissue revealed an underlying cortical dysplasia.

DISCUSSION

The present work is the first study using 128 NIRS channels non-invasively during spontaneous seizures to localize the ictal onset zone and investigate language lateralization in a young epileptic patient. A clear activation was obtained using simultaneous EEG-NIRS in the right frontal region during epileptic seizures in this 10 year-old boy, with refractory MRI-negative right frontal epilepsy. Adelson *et al.* [22] monitored continuously cerebral haemoglobin oxygen availability using NIRS in 3 patients and Haginoya *et al.* [23] used NIRS to record various types of epileptic seizures in 15 children. However, these studies used only a few optodes placed over the patient's forehead and were not meant to localize the seizure focus. In another study, Watanabe and colleagues [17] applied NIRS monitoring to measure bemegride-induced ictal changes in CBV in 26 (mainly adult) patients undergoing intracranial recordings using 8 to 24 channels mounted on a thermoplastic splint shell so as to cover the prospective focus region as determined by a prior pre-surgical evaluation. Compared to the present study, Watanabe *et al.* [17] used much lesser NIRS channels and most of the recorded seizures were chemically induced. Surgical outcome was not mentioned.

In the present study, EEG-NIRS results were in very good concordance with the data obtained from other functional imaging techniques (SPECT, FDG-PET, EEG-fMRI, EEG-MEG) in this young patient. Furthermore, NIRS allowed to assess his language dominance non-invasively as previously reported by Watanabe *et al.* [18] and our group [19].

CONCLUSION

This case report illustrates that continuous EEG-NIRS has the potential to contribute favourably to the localization of the ictal onset zone and assessment of language lateralization. This recent technique is non-invasive, more resistant to movement artefacts than other techniques and can easily be performed in young patients. It has a better temporal resolution than SPECT and fMRI and provides quantitative information about HbT, HbO and HbR compared to fMRI BOLD signal based principally on HbR variations.

In future studies, it would be interesting to cover even more extensively the whole scalp. For some patients, careful revision of MRI guided by NIRS could lead to the detection of subtle epileptogenic lesions previously missed by visual inspection. For others, EEG-NIRS combined with classical and other novel non-invasive techniques may reduce the need for invasive monitoring. And for those who still require an intracranial study, NIRS can potentially allow more accurate electrode positioning or reduce the extent of the studied zone. Moreover, NIRS has the potential to become a viable, non-invasive alternative to IAT, fMRI and MEG in the determination of speech lateralization in children and clinical populations who fail to remain motionless or are reluctant to submit to more invasive techniques.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to Jean Gotman, MD, Ph.D., Louise Tyvaert, MD, Éliane Kobayashi, MD, Ph.D for providing EEG-fMRI data, helping in EEG-MEG analyses and their fruitful discussions. We are also indebted to the engineering and orthotic prosthesis team of Sainte-Justine Hospital and Marie-Enfant Hospital Center for their help in developing the optical imaging helmet.

This work was supported by funds from the Savoy Foundation held by Dr. Dang K. Nguyen, the Canada Research Chair in Developmental Neuropsychology held by Dr. Maryse Lassonde, the Canada Research Chair in Cognitive Neurosciences held by Dr. Franco Lepore, as well as scholarships by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the Canadian Federation of University Women (CFUW), and the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) awarded to Anne Gallagher, M.Ps.

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with these guidelines.

REFERENCES

- [1] Rosenow, F. and Luders, H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; **124**: 1683-1700.
- [2] Nguyen, D.K. and Spencer, S.S. Chapter 53: Invasive EEG evaluation for epilepsy surgery. In *The Treatment of Epilepsy* (Eds S. Shorvon, D. Fish, E. Dodson and E. Perucca, 2nd edition), Oxford, Blackwell Publishing, 2004: pp. 609-634.
- [3] Gaillard, W.D., Balsamo, L., Xu, B., McKinney, C., Papero, P.H., Weinstein, S. *et al.* 4 fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology* 2004; **63**: 1403-1408.
- [4] Papanicolaou, A.C., Simos, P.G., Castillo, E.M., Breier, J.I., Sarkari, S., Patariaia, E. *et al.* Magnetocephalography: a non-invasive alternative to the Wada procedure. *Journal of Neurosurgery* 2004; **100**: 867-876.
- [5] Grova C, Daunizeau J, Kobayashi E, Bagshaw AP, Lina JM, Dubeau F, et al. Concordance between EEG source localization and simultaneous EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *NeuroImage* 2007; **39** (2): 755-74.
- [6] Villringer, A., Plank, J., Hock, C., Schleinkofer, L. and Dirnagl, U. Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in adults. *Neuroscience Letters* 1993; **154**: 101-104.
- [7] Gratton, G. and Fabiani, M. Optical imaging of brain function. In: *Neuroergonomics: The Brain at Work*. (Eds R. Parasuraman and M. Rizzo). Cambridge, Oxford University Press, 2007: pp. 65-81.
- [8] Boas, D.A., Gaudette, T., Strangman, G., Cheng, X., Marota, J.J.A. and Mandeville, J.B. The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics. *NeuroImage* 2001; **10**: 76-90.

- [9] Villringer, A. and Chance, B. Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends in Neurosciences* 1997; **20**: 435-442.
- [10] Gratton, G. and Fabiani, M. Shedding light on brain function: the event-related optical signal. *Trends in Cognitive Sciences* 2001; **5**: 357-363.
- [11] Gratton, G. and Fabiani, M. The event-related optical signal: a new tool for studying brain function. *International Journal of Psychophysiology* 2001; **42**: 109-121.
- [12] Hintz, S.R., Benaron, D.A., Siegel, A.M., Zourabian, A., Stevenson, D.K. and Boas, D.A. Bedside functional imaging of the premature infant brain during passive motor activation. *Journal of Prenatal Medicine* 2001; **29**: 335-43.
- [13] Liebert, A., Wabnitz, H., Steinbrink, J., Moller, M., MacDonald, R., Rinneberg, H. *et al.* Bed-side assessment of cerebral perfusion in stroke patients based on optical monitoring of a dye bolus by time-resolved diffuse reflectance. *NeuroImage* 2006; **24**: 426-35.
- [14] Wilcox, T., Bortfeld, H., Woods, R., Wruck, E. and Boas, D.A. Using near-infrared spectroscopy to assess neural activation during object processing in infants. *Journal of Biomedical Optics* 2005; **10**: 11010.
- [15] Sokol, D.K., Markand, O.N., Daly, E.C., Luerseen, T.G. and Malkoff, M.D. Near infrared spectroscopy distinguishes seizure types. *Seizure* 2000; **9**: 323-327.
- [16] Watanabe, E., Maki, A., Kawaguchi, F., Yamashita, Y. and Mayanagi, Y. Noninvasive cerebral blood volume measurement during seizures using multichannel near infrared spectroscopic topography. *Journal of Biomedical Optics* 2000; **5**(3): 287-290.
- [17] Watanabe, E., Nagahori, Y. and Mayanagi, Y. Focus diagnosis of epilepsy using near-infrared spectroscopy. *Epilepsia* 2002; **43** (Suppl. 9): 50-55.

[18] Watanabe, E., Maki, A., Kawaguchi, F., Takashiro, K., Yamashita, Y., Koizumi, K. *et al.* Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neuroscience Letters* 1998; **256**: 49-52.

[19] Gallagher, A., Thériault, M., Maclin, E., Low, K., Gratton, G., Fabiani, M. *et al.* Language mapping using near-infrared spectroscopy (NIRS) in young epileptic patients. *Epileptic Disorders* 2007; **9**: 241-255.

[20] Gotman, J., Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Benar, C.G. and Dubeau, F. Combining EEG and fMRI: a multimodal tool for epilepsy research. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2006; **23**(6):906-920.

[21] Grova, C., Daunizeau, J., Lina, J.M., Benar, C.G., Benali, H. and Gotman, J. Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes. *NeuroImage* 2006; **29**(3):734-753.

[22] Adelson, P.D., Nemoto, E., Scheuer, M., Painter, M., Morgan, J. and Yonas H Noninvasive continuous monitoring of cerebral oxygenation periictally using near-infrared spectroscopy: a preliminary report. *Epilepsia* 1999; **40**(11):1484-1489.

[23] Haginoya, K., Munakata, M., Kato, R., Yokoyama, H., Ishizuka, M. and Iinuma, K. Ictal cerebral haemodynamics of childhood epilepsy measured with near-infrared spectrophotometry. *Brain* 2002; **125**: 1960-1971.

FIGURE LEGENDS

FIGURE 1: EEG-NIRS results during electro-clinical (left) and electrical seizures (right). (a) EEG data during seizures are shown on the top. Simultaneous NIRS data during seizures are shown by (b) the graphs and (c) haemoglobin map images. (b) Graphs show NIRS cerebral activation in five NIRS channels covering right fronto-polar region. Cerebral activation is characterized by an enhanced HbO (solid lines) as well as a small and late decrease of HbR (dotted lines), happening a few seconds after the beginning of the seizure. The horizontal red bar shows the seizure duration. A typical initial dip (short reduction of HbO) is also obtained before the activation. This haemodynamic signal has been measured on the right frontal area (see 3D MRI reconstruction in the middle), which is indicated by the green rectangle. It is important to note that the scale between both graphs are greatly different ($\times 5$) which is showing that cerebral activation is much more prominent during the electro-clinical seizure compared to the electrical seizure. The importance of this amplitude difference between both haemodynamic responses did not allow using the same scale. (c) Enhancement of HbT and HbO is shown by haemoglobin map images, where the rectangle is the same as the right frontal rectangle seen on the 3D MRI reconstruction. This activation corresponds temporally to the peak of HbO enhancement.

FIGURE 2: Results from SPECT (Subtraction ictal SPECT coregistered on MRI, SISCOM) (top left), PET (top right), as well as BOLD response detected using EEG-fMRI (bottom left) and EEG-MEG source (bottom right) for similar EEG discharges showed a good concordance between functional neuro-imaging techniques suggesting a right frontal ictal onset zone (red arrows) in this 10 year-old epileptic boy.

FIGURE 3: This figure shows NIRS results during a language task used in order to investigate language lateralization. (a) A 3-D MRI reconstruction of the patient with the position of the NIRS fibres is shown (sources in red, detectors in yellow). Fibre locations on left Broca's and Wernicke's areas and their right homologous regions were determined using a stereotaxic system and the patient's MRI. b) A clear enhancement of HbO in Broca's area (left hemisphere) 28 seconds after the beginning of the language task suggests a left language lateralization in LH. A decrease of HbR was also present but not shown here (see c)(c) Graph shows haemoglobin

concentration changes during one-block time course including baseline (-30 to 0 sec), language task (0 to 30 sec), resting period (30 to 60 sec), control task (60 to 90 sec) and resting period (90 to 105 sec). Left hemisphere activations are illustrated in blue and right hemisphere activations in pink. HbO concentrations are indicated as solid lines whereas HbR levels correspond to the dotted lines. Left hemisphere activation is shown by an increase in HbO concentration and a decrease in HbR concentration occurring at the end of the language task (starting 30 sec after baseline, see black arrow on the graph, and peaking a few seconds later). This activation is more pronounced than the activation seen in the right hemisphere (see difference between blue and pink lines between 35 and 70 seconds, horizontal green line). A typical initial dip (short reduction of HbO) is also obtained before the activation (black arrow). These data are from a central channel in Broca's area (blue lines) and a central channel in the right homologous region (pink lines).

Figure 1.

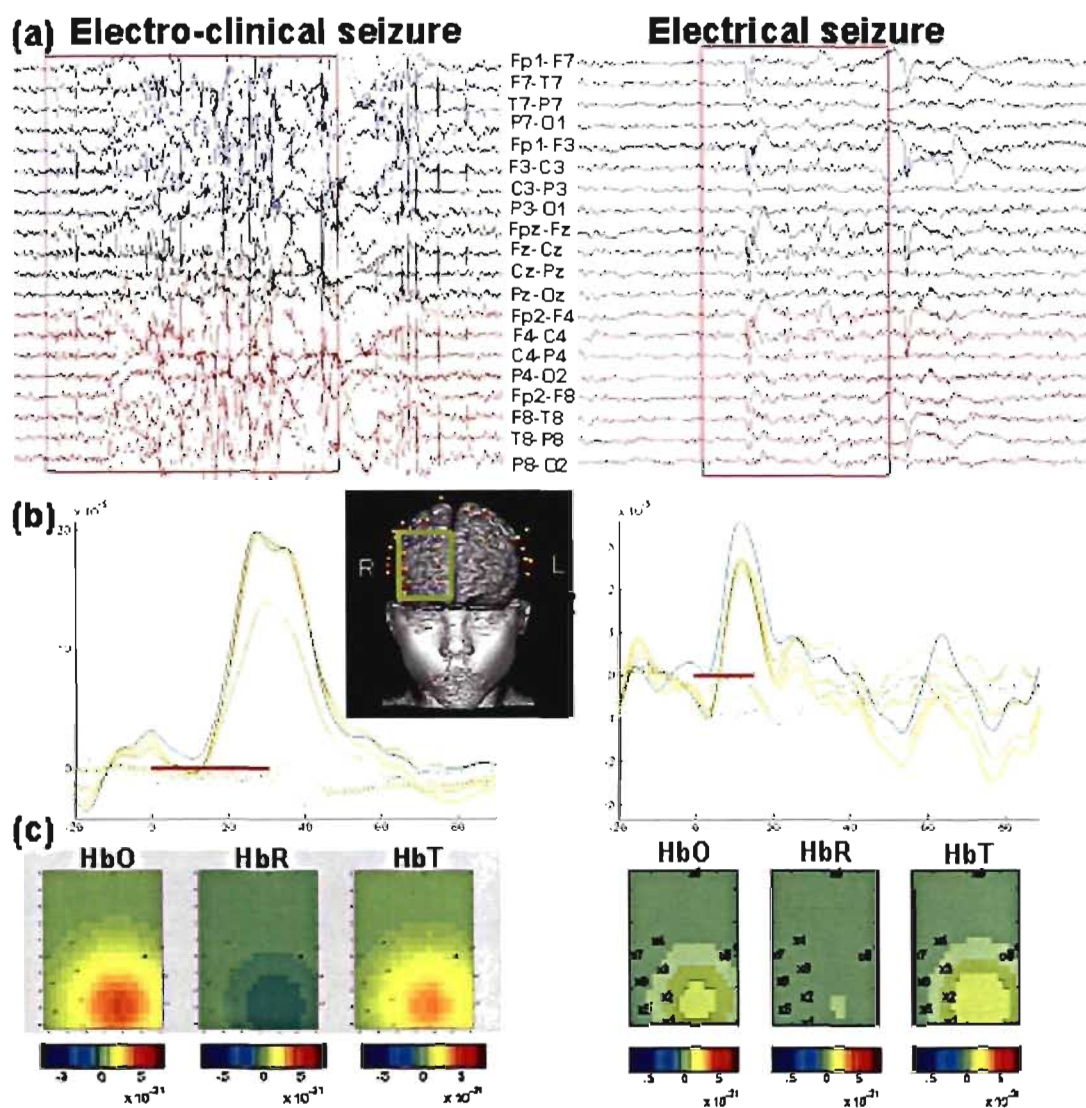


Figure 2.

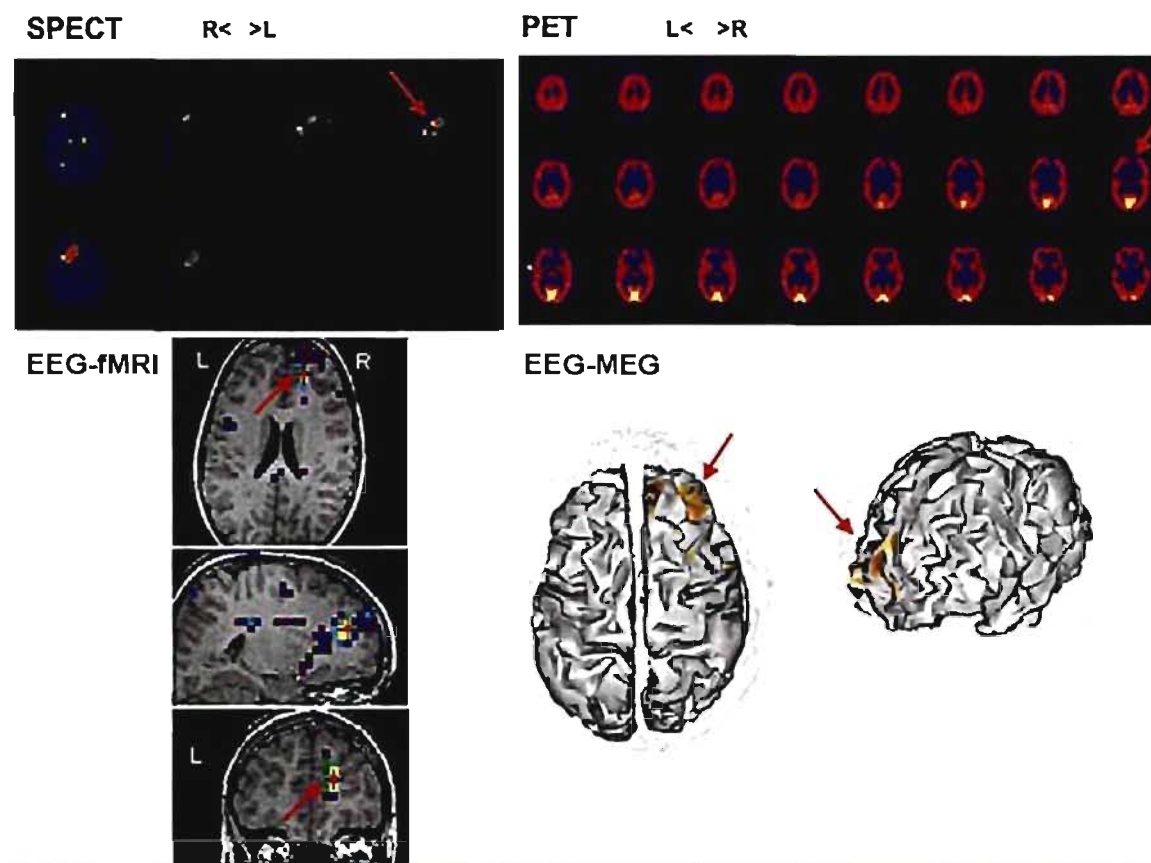
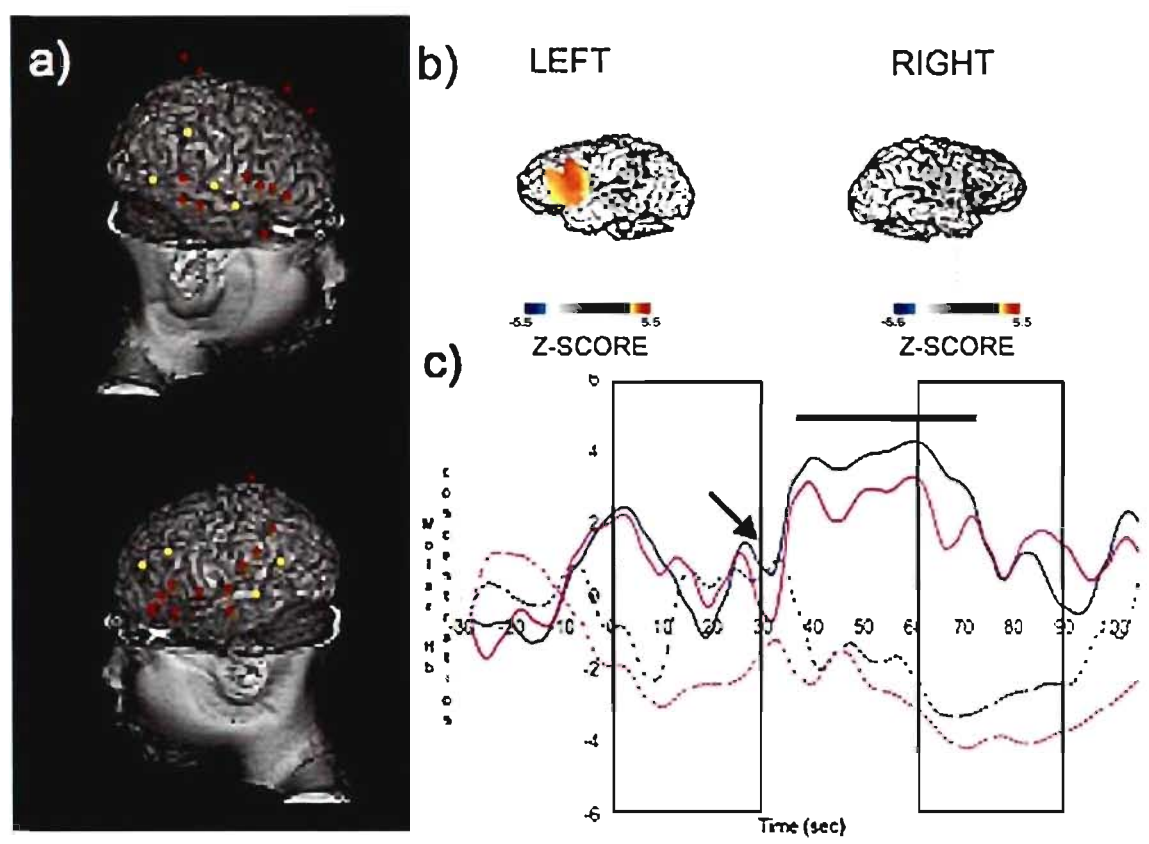


Figure 3.



DISCUSSION GÉNÉRALE

1. Rappel des objectifs expérimentaux, des principaux résultats et des retombées cliniques

L'objectif principal de cette thèse consistait à développer des techniques d'investigation non invasives de la latéralisation du langage à l'aide de l'EEG-HD et de la SPIR, pouvant être utilisées auprès de jeunes patients épileptiques. Dans un premier temps, une description de l'épilepsie et des différentes classifications de cette affection, ainsi qu'une exposition des diverses étapes composant l'évaluation préchirurgicale chez ces patients ont été présentées afin d'établir le contexte clinique dans lequel ces nouvelles techniques d'investigation du langage verraient leur utilité. Dans un deuxième temps, une recension des écrits concernant les techniques déjà existantes d'évaluation de la latéralisation du langage a permis de mettre en évidence le besoin manifeste de développer de nouvelles techniques non invasives pouvant être appliquées à différentes populations et à de jeunes enfants. Enfin, dans le cadre de quatre études expérimentales menées auprès de participants neurologiquement sains ainsi que d'adultes et d'enfants présentant un trouble épileptique, l'utilisation de tâches langagières, de concert avec l'EEG-HD et la SPIR, nous a permis de faire des avancées, pour certaines notables, dans le développement de nouveaux outils non invasifs pour la localisation des zones langagières.

De façon plus spécifique, la première étude visait à investiguer la nature de la composante N400 en réponse à des stimuli verbaux et des stimuli non verbaux, et de spécifier les sources anatomiques de chacune des deux composantes, soit la « N400 verbale » et la « N400 non verbale ». En accord avec la littérature (Kutas & Hillyard, 1980b, 1982), les analyses de sources de la « N400 verbale » effectuées dans notre étude ont confirmé une distribution topographique centro-pariétale caractérisée par une asymétrie hémisphérique droite. Par opposition, les analyses de sources effectuées dans cette même étude pour la « N400 non verbale » ont révélé une topographie fronto-centrale sans asymétrie hémisphérique. De plus, une latence plus courte a été mesurée pour la « N400 non verbale » que pour la « N400 verbale ». Selon Ganis, Kutas et Sereno (1996), cette différence de latence pourrait résulter d'une intégration plus rapide dans le cas de l'association du son de l'environnement avec l'image correspondante, du fait que la relation entre ces deux stimuli est moins arbitraire que celle existant entre une image et un mot. Une seconde interprétation, suggérée par Cummings et al. (2006), relie cette différence de latence à la nature verbale ou non verbale de l'association. En effet, selon Cummings et al. (2006), le traitement conceptuel d'un mot

serait plus lent que celui d'un son de l'environnement, puisque l'accès au sens du mot implique un accès préalable à sa représentation phonologique, alors que le son de l'environnement active automatiquement sa représentation sémantique, sans passage par une représentation intermédiaire.

Nous avons également relevé des différences dans les patrons spatio-temporaux de la N400 verbale et non verbale qui suggèrent la présence de générateurs cérébraux distincts pour chacune des deux composantes. Des analyses de sources basées sur un modèle bayésien ont effectivement révélé que les sources de la « N400 verbale » étaient situées dans le gyrus temporal supérieur gauche et les régions parahippocampales droites, alors que celles associées à la « N400 non verbale » étaient logées dans le cortex temporal moyen et supérieur droit, les gyri parahippocampiques bilatéraux et le gyrus lingual gauche. Les deux composantes électrophysiologiques semblent donc constituer deux ondes distinctes provenant de régions cérébrales différentes.

De façon plus détaillée, les générateurs linguaux mis en évidence dans l'analyse de sources de la N400 obtenue dans la tâche non verbale pourraient refléter une stratégie adoptée par les participants dans la réalisation de cette tâche. Cette stratégie consisterait pour le participant à s'imaginer visuellement et instantanément l'objet correspondant au son qu'il vient juste d'entendre afin de pouvoir l'associer ou non correctement à l'image qui lui est présentée immédiatement après le son. Cette visualisation de l'objet associé au son recruterait ainsi le gyrus lingual gauche qui fait partie du cortex visuel associatif. Cette stratégie de visualisation ne serait pas utilisée lors de l'exécution de la tâche verbale, puisque aucun générateur lingual n'a été démontré par les analyses de sources de la « N400 verbale ». De leur côté, les générateurs parahippocampiques, régions associées à la récupération mnésique (Alkire, Haier, Fallon & Cahill, 1998), reflèteraient le rappel ou l'accès aux représentations sémantiques emmagasinées en mémoire à long terme. Ces sources ont été identifiées comme étant des générateurs des deux composantes N400. Ainsi, lorsqu'une image ou un son de l'environnement est présenté, le participant chercherait à récupérer la représentation sémantique associée à ce stimulus, ce qui provoquerait une activation des aires parahippocampiques. Finalement, les analyses de sources ont indiqué un recrutement des aires temporales dans chacune des deux tâches. Toutefois, la tâche engendrant une « N400 verbale » solliciterait les aires temporales gauches, alors que la tâche de nature non verbale impliquerait les régions temporales droites. La « N400 verbale » serait donc engendrée par des générateurs situés

dans l'aire de Wernicke, une aire typiquement associée aux processus phonologiques et sémantiques, et de façon plus générale, à la compréhension du langage. Par ailleurs, la « N400 non verbale » proviendrait des aires temporales droites généralement associées au traitement auditif. Cette latéralité hémisphérique associant la « N400 verbale » à l'aire de Wernicke et la « N400 non verbale » aux aires auditives droites chez des participants neurologiquement sains permet de croire que ce paradigme expérimental pourrait être utilisé pour évaluer la latéralisation du langage chez un individu. Bien sûr, dans la présente étude, les analyses de sources ont été effectuées sur un groupe de participants sains, ce qui réduit les contraintes méthodologiques reliées aux analyses de sources appliquées sur des tracés EEG présentant des artéfacts de mouvements ou d'activité épileptique. Ce point sera d'ailleurs discuté dans la section « Avenues futures de recherche ». Néanmoins, ce travail constitue un premier pas dans l'évaluation du potentiel de l'EEG-HD, plus particulièrement des analyses de sources de la N400, dans l'investigation de la latéralisation du langage. Étant peu coûteuse et très facile à utiliser avec de très jeunes enfants, cette technique pourrait éventuellement supplanter les techniques existantes qui sont pour certaines difficiles à utiliser auprès de la population pédiatrique.

Les trois autres études réalisées dans le cadre de cette thèse (articles 2, 3 et 4) impliquaient l'utilisation d'une autre technique d'enregistrement de l'activité cérébrale : la SPIR. L'étude rapportée dans le deuxième article avait comme objectif d'investiguer le potentiel de la SPIR à évaluer la latéralisation du langage chez des adultes et des enfants neurologiquement sains ou souffrant d'épilepsie. En outre, la possibilité d'utiliser cette technique auprès d'enfants ne pouvant pas avoir accès à des procédures alternatives, telles que le TAI ou l'IRMf, à cause de leur trop jeune âge ou de leur condition neurologique a également été investiguée dans cette étude. Les résultats ont montré qu'une simple tâche de fluence verbale par catégories sémantiques, administrée durant l'enregistrement de SPIR, était suffisante pour engendrer des activations cérébrales claires dans les aires de langage chez tous les participants. De plus, une concordance parfaite a été obtenue entre les résultats de la SPIR et du TAI chez les cinq participants épileptiques ayant subi ce test (un adulte et quatre enfants avec épilepsie), ainsi qu'entre les résultats de la SPIR et ceux de l'IRMf chez deux participants adultes neurologiquement sains et deux patients adultes présentant une épilepsie réfractaire. Les résultats de cette étude confirment les données rapportées antérieurement dans des études menées auprès de sujets adultes (i.e. Kennan et al., 2002, Noguchi et al., 2002, Watanabe et

al., 1998, Watson et al., 2004), montrant que la SPIR est un outil non invasif prometteur pour l'évaluation de la latéralisation du langage. Les résultats de la présente étude permettent de généraliser cette affirmation à la population pédiatrique, puisque des données claires ont également été obtenues chez tous les enfants participant à l'étude, même chez une jeune fille saine de trois ans et chez un jeune garçon de 12 ans présentant un trouble envahissant du développement. Compte tenu du trop jeune âge ou de la présence d'une condition neurologique sévère, ces deux derniers participants n'auraient pu être soumis à une IRMf ou au TAI. Ainsi, comparativement aux autres techniques existantes, la SPIR présente des avantages majeurs pour l'utilisation auprès de la population pédiatrique ou des patients souffrants de troubles cognitifs ou comportementaux importants. En effet, le caractère non invasif et la tolérance relative aux mouvements font de cette technique un outil flexible et facilement applicable à la population pédiatrique. Comme l'enfant n'est pas contraint à rester immobile et qu'il peut produire à voix haute des réponses à l'épreuve verbale, ce paradigme permet de mesurer la performance réelle de l'enfant et de s'assurer que le participant est activement engagé dans la réalisation de la tâche cognitive évaluée.

Dans cette même étude, les résultats ont révélé une latéralisation langagière gauche chez neuf des dix participants et une bilatéralisation du langage chez un enfant présentant une épilepsie réfractaire temporale gauche. Comparativement à l'IRMf qui semble être moins sensible aux patrons de langage bilatéral (Benke et al., 2006), la SPIR a détecté avec succès une localisation bilatérale du langage chez cet enfant. De plus, des patrons de réorganisation fonctionnelle ont également été mis en évidence chez certains patients qui présentaient une activation typique de l'aire de Broca accompagnée toutefois d'activations postérieures gauches ou bilatérales atypiques. Ainsi, la SPIR permet de se prononcer sur la latéralisation hémisphérique du langage, tout en montrant des patrons atypiques de réorganisation fonctionnelle intra ou interhémisphérique. La possibilité de détecter une réorganisation intrahémisphérique constitue un avantage majeur sur le TAI puisque cette technique ne permet pas la localisation intrahémisphérique, laquelle peut influencer significativement le pronostic cognitif post-chirurgical chez ces patients.

Finalement, la SPIR permet de recueillir des informations plus précises que l'IRMf quant aux changements hémodynamiques associés à l'activation cérébrale langagière. Comme la SPIR permet d'obtenir des données indépendantes sur les changements de concentration de HbO et de

HbR, cette technique permet de détecter une déactivation cérébrale lorsqu'une diminution de HbO est accompagnée d'une augmentation de HbR. Ce type d'observation n'est pas possible en IRMf. La SPIR permet également de suivre le décours temporel des changements hémodynamiques de façon plus précise que l'IRMf. Ces informations permettent de mieux comprendre le fonctionnement langagier et de mieux définir la réorganisation fonctionnelle qui est observée chez un patient. Les résultats très positifs obtenus dans cette deuxième étude nous ont motivé à pousser plus loin notre investigation quant au potentiel de la SPIR à remplacer les techniques existantes pour la détermination de la latéralisation du langage auprès des enfants.

Dans cette optique, le troisième article rapporte une étude de cas d'un patient de neuf ans qui présentait une épilepsie temporale antérieure gauche. Cette étude visait à évaluer le potentiel de la SPIR à localiser non seulement le langage expressif, mais également le langage réceptif chez cet enfant. Le deuxième article exposé dans la présente thèse (Gallagher et al., 2007) ainsi que les travaux recensés dans la littérature (Kennan et al., 2002; Noguchi et al., 2002; Watanabe et al., 1998; Watson et al., 2004) ont montré le grand potentiel de la SPIR à investiguer la latéralisation du langage expressif chez des patients souffrant d'épilepsie. Toutefois, une évaluation exhaustive de la latéralisation des fonctions langagières devrait permettre la localisation chez un même patient de son langage expressif et réceptif. En effet, comme des patrons de réorganisation fonctionnelle différents pourraient être observés pour le langage expressif et réceptif chez un patient, les deux réorganisations possibles doivent être prises en compte pour maximiser le pronostic cognitif et langagier post-chirurgical. À notre connaissance, cette étude est la première étude à rapporter une utilisation de la SPIR pour déterminer la latéralisation du langage expressif et du langage réceptif chez un jeune garçon qui ne pouvait être évalué par d'autres techniques existantes. En effet, ce patient ne s'exprimait qu'en Yiddish et avait une compréhension très limitée de la langue anglaise. Cette barrière linguistique et la difficulté de l'enfant à rester immobile n'ont pas permis d'obtenir des résultats concluants à l'évaluation neuropsychologique, au TAI et à l'IRMf. Une technique alternative de localisation du langage était donc requise pour ce jeune patient qui était candidat à une chirurgie de l'épilepsie. Les résultats SPIR lors de la tâche de langage expressif ont montré une activation dans l'aire de Broca gauche qui a également été rapportée ultérieurement lors d'une procédure de stimulation corticale intracrânienne. Un recrutement de l'aire de Wernicke a également été observé à la SPIR, montrant à nouveau la capacité de cette technique à mettre en

évidence des patrons langagiers atypiques, reflétant probablement une réorganisation cérébrale fonctionnelle. Les résultats SPIR lors de la tâche de langage réceptif ont montré des activations des aires de Broca et de Wernicke ainsi que de leurs régions homologues situées dans l'hémisphère droit. Ces observations suggèrent une réorganisation cérébrale des aires du langage réceptif chez ce jeune patient. De plus, les données recueillies ont permis de suivre le décours temporel des changements hémodynamiques dans les régions d'intérêt, ce qui a permis de mieux comprendre les mécanismes cérébraux utilisés lors de l'exécution de ces tâches, ou du moins de soulever des questionnements pertinents à leur sujet. En somme, les résultats obtenus montrent que la SPIR a permis de localiser les aires de langage expressif et réceptif chez un enfant qui ne pouvait pas par ailleurs se soumettre avec succès aux autres techniques couramment utilisées.

Finalement, l'objectif de la quatrième et dernière étude consistait également à localiser les aires de langage chez un jeune patient candidat à une chirurgie de l'épilepsie, mais aussi à investiguer le potentiel de la SPIR, utilisée simultanément avec l'EEG, à localiser la zone épileptogène. Dans la littérature, certains auteurs rapportent le potentiel de la SPIR à localiser la zone épileptogène (Adelson et al., 1999; Haginoya et al., 2002; Sokol et al., 2000; Watanabe et al., 2000, 2002) chez des patients présentant une épilepsie partielle. Toutefois, dans ces études, un nombre restreint de canaux d'enregistrement était utilisé et les crises épileptiques enregistrées étaient en grande partie chimiquement induites. Dans la présente étude de cas, un nombre élevé de canaux de SPIR a été utilisé pour enregistrer les changements hémodynamiques engendrés par les crises épileptiques spontanées. Cette étude de cas constitue la première étude visant à utiliser l'enregistrement continu et simultané EEG-SPIR dans le but de localiser la zone épileptogène chez un enfant âgé de 10 ans.

Les résultats de la SPIR obtenus durant la tâche de fluence verbale ont montré clairement que le langage expressif de l'enfant est situé dans l'aire de Broca gauche. Pour ce qui est de la localisation de la zone épileptogène, les données enregistrées à l'aide de la SPIR ont démontré une activation cérébrale significative, caractérisée par une augmentation de HbO et une diminution de HbR, dans la région frontale droite lors de la présence d'activité épileptique simultanée à l'EEG. Une excellente concordance a été obtenue entre ces résultats et ceux observés à la TEP, la TEMP, l'EEG-IRMf, l'EEG-MEG. De plus, la stimulation corticale intracrânienne a confirmé la présence

d'une zone épileptogène dans l'aire frontale droite. Ce jeune garçon a ainsi pu subir une cortectomie frontale droite et ne présente plus de crises épileptiques depuis l'intervention prodiguée il y a maintenant 12 mois. De plus, aucun trouble langagier n'est apparu suite à la chirurgie. Bien que notre étude soit limitée à un seul patient, ces données sont encourageantes quant au potentiel de l'enregistrement simultané EEG-SPIR à localiser adéquatement et précisément la zone épileptogène chez un enfant. Finalement, cette étude constitue un autre exemple prometteur de l'application de la SPIR pour localiser les aires du langage chez un enfant qui présente une épilepsie réfractaire.

En somme, ces trois études de SPIR montrent le potentiel clinique important de cette technique d'imagerie auprès d'enfants présentant une épilepsie réfractaire. De façon complémentaire à d'autres procédures, certains centres hospitaliers font déjà appel au laboratoire d'imagerie optique de l'Hôpital Sainte-Justine afin d'évaluer la latéralisation des aires du langage chez de jeunes patients candidats à une chirurgie. Bien que de plus amples recherches soient nécessaires avant de remplacer le TAI par la SPIR, cette dernière technique détient un potentiel prometteur et est maintenant déjà utilisée auprès de patients ne pouvant subir de TAI. Cette technique pourrait donc être une alternative viable et efficace auprès de la population pédiatrique.

De façon générale, ces quatre études montrent la possibilité d'utiliser l'EEG-HD et la SPIR afin d'étudier des processus langagiers et d'investiguer la latéralisation du langage. Ces techniques semblent adaptées et facilement utilisables auprès d'enfants et de patients qui présentent des troubles cognitifs ou comportementaux graves. Bien que des études subséquentes soient nécessaires, principalement en ce qui a trait à l'utilisation de l'EEG-HD pour localiser les fonctions langagières, ces thèmes de recherche sont prometteurs dans le développement d'outils cliniques de localisation du langage chez de jeunes patients souffrant d'épilepsie. En ce sens, différentes avenues de recherche seront proposées dans les sections ultérieures. Toutefois, afin de bien comprendre l'utilité et la pertinence de l'élaboration de ces recherches futures, les limites et critiques des études constituant la présente thèse seront d'abord présentées.

2. Critiques et limites des études

Dans l'ensemble, les résultats des quatre études présentées dans cette thèse ont fait avancer à différents degrés les connaissances, la recherche et le développement concernant les nouvelles techniques d'investigation de la latéralisation du langage à l'aide de l'EEG-HD et de la SPIR. Par ailleurs, ces techniques d'enregistrement de l'activité cérébrale et les protocoles qui leur sont rattachés présentent certaines limites que nous allons exposer afin d'identifier les améliorations qui pourraient être apportées.

L'évaluation de la latéralisation du langage à l'aide de l'électrophysiologie

L'expérimentation menée en électrophysiologie constituait la première étape menant vers l'utilisation de cette technique pour déterminer la latéralisation du langage. Les résultats préliminaires de cette étude montrent que l'EEG-HD permet de mesurer dans certaines tâches une composante sémantique, la N400, et que celle-ci peut être de nature verbale ou non verbale selon la tâche utilisée. En outre, les sources de deux composantes, la « N400 verbale » et la « N400 non verbale », sont distinctes. Les limites de cette étude sont d'abord liées au nombre relativement restreint de participants ($N = 9$) inclus dans l'étude. De plus, bien que l'échantillon ait été constitué d'adultes neurologiquement sains, une grande variabilité inter-individuelle a été mesurée. Alors que certains de nos résultats étaient en accord avec ceux rapportés dans la littérature, certains autres ne concordent pas avec les résultats publiés antérieurement. Par exemple, dans la présente étude, aucune asymétrie inter-hémisphérique de la « N400 non verbale » n'a été obtenue, alors qu'une asymétrie gauche est généralement rapportée, à tout le moins dans la distribution topographique de cette composante. Ce résultat contradictoire pourrait être expliqué par la petite taille de notre échantillon et par la présence de différences interindividuelles entre les participants.

Une autre limite méthodologique de ce travail de recherche concerne le devis expérimental. Dans le paradigme utilisé, la « N400 verbale » est engendrée par un stimulus auditif (un mot), alors que la « N400 non verbale » est engendrée par un stimulus visuel (une image). Cette différence de modalité de présentation devrait engendrer des composantes perceptuelles précoces différentes dans chacune des tâches, ce qui pourrait avoir une influence sur les données spatio-temporelles de la N400. Ainsi, un test T2 pairé Hotelling a été appliqué pour chacune des tâches entre les matrices de gain calculées pour chacune des conditions, afin de réduire l'effet de ces composantes précoces sur les résultats des analyses de sources. Dans une recension des écrits, Van Petten et Luka (2006) avaient d'ailleurs suggéré que la modalité de présentation du stimulus engendrant la « N400 verbale » (par exemple, un mot lu versus un mot entendu) pouvait influencer l'asymétrie hémisphérique de la topographie de cette composante. Par contre, Thierry et Price (2006) rapportent au contraire que cette différence de modalités de présentation ne devrait pas influencer les résultats des analyses de sources. En effet, ces auteurs ont montré, à l'aide de la TEP, que quelle que soit la modalité de présentation (auditive ou visuelle) des incongruités sémantiques, les activations cérébrales reliées respectivement à des incongruités verbales et non verbales étaient associées à des régions cérébrales distinctes et latéralisées, soit une activation dans l'hémisphère gauche pour la « N400 verbale » et une activation droite pour la « N400 non verbale ». Afin de s'assurer que la modalité de présentation n'a pas affecté les résultats des analyses de sources effectuées dans la présente étude, il serait intéressant de refaire une expérimentation impliquant des tâches qui seraient le plus possible comparables. Par exemple, pour les deux tâches (verbale et non verbale), une image pourrait être présentée 700 msec avant le début du mot dans la tâche verbale et du son de l'environnement dans la tâche non verbale. Dans les deux tâches, verbale et non verbale, le stimulus auditif serait présenté alors que l'image serait toujours visible à l'écran. La durée du stimulus auditif varierait en fonction de la tâche. Finalement, l'image resterait à l'écran 500 msec suite à la fin du stimulus auditif (voir Figure 1). Pour la tâche des sons de l'environnement, les études pilotes ont démontré que la durée du son devait être plus longue que la durée moyenne des mots (684 msec dans la présente étude) pour que les participants atteignent un niveau de performance acceptable de 85% de réussite. Toutefois, la durée moyenne des sons à laquelle cette performance est atteinte n'a pas été quantifiée. Ainsi, la durée minimale des sons de l'environnement devrait être déterminée dans une étude préliminaire. Tel qu'illustré dans la Figure 1, ces modifications rendraient les deux tâches semblables en tous points sauf pour la durée du stimulus auditif : les mots auraient une durée

moyenne de 684 msec (comme dans la présente étude), et les sons de l'environnement auraient une durée constante préalablement déterminée. De cette façon, l'information sémantique contenue dans l'image et fournie au participant avant le début du son serait de même durée, et l'ordre des modalités de présentation des stimuli serait identique pour les deux tâches. Puisque le marqueur EEG pour identifier la N400 est placé au début du stimulus auditif, la durée de ce dernier ne devrait pas affecter la topographie de la composante. Le mot pouvant toutefois être reconnu plus rapidement que le son de l'environnement, on pourrait s'attendre à des différences de la latence de la N400.

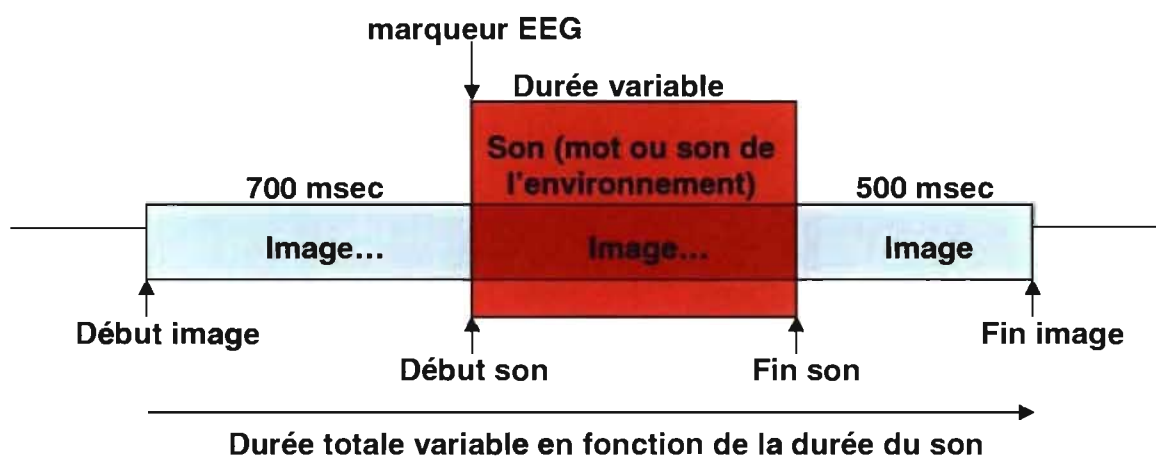


Figure 1. Procédure proposée pour les tâches verbale et non verbale administrées lors d'un enregistrement EEG-HD.

Ces limites soulèvent des questions et soulignent la nécessité de pousser davantage la **recherche dans ce domaine**. De plus, comme cette étude constitue un premier pas dans l'élaboration **ultime d'un nouvel outil impliquant l'EEG-HD pour évaluer la latéralisation des aires langagières chez les enfants épileptiques**, d'autres travaux de recherche devront être complétés afin d'accroître **progressivement les connaissances** dans ce domaine. Les principales avenues de recherche envisagées pour évaluer le potentiel de l'EEG-HD à localiser les aires langagières seront présentées dans la section « Avenues futures de recherche ».

L'investigation de la localisation des fonctions langagières à l'aide de la spectroscopie près du spectre de l'infra-rouge

Les trois études réalisées à l'aide de la SPIR ont permis une avancée importante dans le développement d'une nouvelle technique d'investigation de la latéralisation du langage et de la localisation de la zone épileptogène chez l'enfant. En plus de montrer le potentiel et l'applicabilité de la SPIR pour localiser le langage expressif chez des adultes et enfants souffrant d'épilepsie, le deuxième article a montré l'utilité de cette technique pour des enfants qui ne pouvaient pas être soumis avec succès aux autres techniques actuellement disponibles. Dans le troisième article, les résultats rapportés montrent pour la première fois l'examen du langage réceptif à l'aide de la SPIR. De plus, cette étude de cas a été menée auprès d'un enfant ne s'exprimant qu'en Yiddish, chez qui le TAI et l'IRMf n'avaient pu apporter de réponses concluantes quant à la localisation des fonctions langagières. Finalement, le dernier et quatrième article constitue un autre exemple de l'efficacité de la SPIR à évaluer la latéralisation du langage, mais révèle pour la première fois que cette technique, utilisée conjointement avec l'EEG, est également efficace pour localiser la zone épileptogène chez un enfant, alors qu'un nombre important de canaux SPIR a été utilisé et que les crises épileptiques enregistrées survenaient spontanément, sans déclencheur pharmacologique. Ces études mettent donc en lumière l'efficacité et le potentiel de la SPIR à localiser les aires de langage expressif et réceptif, ainsi que la zone épileptogène chez des enfants présentant une épilepsie réfractaire. Cependant, les articles utilisant la SPIR présentés dans cette thèse n'incluent qu'un nombre restreint de participants. Il serait donc nécessaire de reproduire ces résultats chez une population plus large de patients. De plus, certaines limites techniques de la SPIR doivent être prises en considération quant à l'applicabilité de cette méthode pour l'investigation de la localisation du langage et de la zone épileptogène. En effet, la SPIR présente un ratio signal-bruit qui varie d'un individu à l'autre. Ce ratio variera en fonction du mouvement de la tête lors de l'enregistrement, de l'épaisseur et de la densité du crâne et de la chevelure, ainsi que de la couleur des cheveux. Dans l'étude 2, les résultats d'un participant neurologiquement sain n'ont d'ailleurs pu être interprétés à cause de la grande quantité d'artéfacts présents dans le signal. Ces derniers étaient probablement dus à sa chevelure épaisse et très foncée qui aurait absorbé une grande quantité de photons, diminuant ainsi considérablement le ratio signal-bruit. Toutefois, les données d'un seul des 11 participants ont dû être rejetées dans cette étude, puisque tous les autres présentaient un ratio signal-bruit adéquat.

Enfin, le désavantage majeur de cette technique est la faible pénétration de la lumière (entre 3 et 5 cm) dans les tissus cérébraux, rendant impossible l'étude de structures profondes ou sous-corticales. Cependant, cette limite ne devrait pas avoir d'impact sur la localisation des régions langagières, puisqu'elles se situent principalement en surface, au niveau des aires corticales. Par contre, la localisation de la zone épileptogène pourrait être gênée par cette contrainte, puisque chez certains patients l'activité épileptique provient de régions corticales profondes ou de structures sous-corticales. Chez ces patients, d'autres techniques d'imagerie, telles que l'IRMf ou la MEG, devront alors être utilisées.

3. Avenues futures de recherche

L'épilepsie est un trouble neurologique fréquemment diagnostiqué chez la population pédiatrique qui peut avoir des conséquences significatives sur le développement de l'enfant. Ainsi, la recherche sur cette affection est d'une importance capitale et peut avoir un impact sur une large population clinique. Les nouvelles technologies nous permettent de développer des approches novatrices, non invasives et beaucoup plus sécuritaires. Néanmoins, la recherche auprès de la population pédiatrique reste limitée et plus ardue. Bien que la présente thèse présente de nouvelles techniques d'investigation de la latéralisation du langage et de la localisation de la zone épileptogène applicable à de jeunes enfants, ces études soulèvent de nombreuses questions et ouvrent la porte à de nouvelles avenues de recherche.

D'abord, l'étude électrophysiologique rapportée présente une méthodologie permettant de localiser les générateurs cérébraux de la N400 chez des adultes neurologiquement sains à l'aide d'un modèle bayésien d'analyses de sources. Une suite directe à cette étude serait d'évaluer la validité de ces résultats individuels d'analyses de sources en les comparant à des résultats de latéralisation du langage obtenus préalablement en IRMf chez chacun des participants. Cette étape permettrait d'avoir un protocole de recherche robuste facilitant l'investigation de la latéralisation du langage chez un individu. Par la suite, l'application de ce protocole à un groupe de patients adultes présentant une épilepsie réfractaire permettrait d'évaluer l'applicabilité de ce modèle d'analyses de sources à cette population. Les résultats d'analyses de sources seraient ensuite comparés aux

résultats obtenus au TAI et/ou à l'IRMf. Les données EEG enregistrées auprès de patients avec épilepsie réfractaire contiennent fréquemment un grand nombre d'artéfacts reliés à l'activité épileptique inter-ictale. Bien que des techniques d'analyses permettent d'éliminer en partie ces artéfacts reliés à l'activité épileptique, ces derniers peuvent contaminer de façon importante les résultats des analyses de sources, rendant ceux-ci erronés. Cette étude permettrait ainsi de vérifier si ce modèle d'analyses de sources peut être utilisé avec succès avec des données de participants présentant une épilepsie réfractaire. Dans un dernier temps, le modèle d'analyses de sources pourrait être appliqué à des enfants avec une épilepsie réfractaire et leurs résultats seraient comparés à ceux obtenus au TAI. Cette série d'études électrophysiologiques permettrait de développer graduellement une technique électrophysiologique d'investigation de la latéralisation du langage facilement applicable à de jeunes enfants. Bien sûr, l'élaboration de modèles mathématiques et de programmes informatiques de traitement du signal EEG et d'analyses de sources est complexe, et requiert certainement la collaboration d'experts dans différentes spécialités de recherche telles que les neurosciences, les mathématiques, l'ingénierie et l'informatique. Ceci constitue un bel exemple de recherche dans laquelle la collaboration et la multi-disciplinarité sont essentielles à l'avancée des connaissances.

Pour ce qui est des avenues de recherche impliquant la SPIR, une suite directe aux études présentées serait l'investigation des fonctions mnésiques chez des candidats à la chirurgie. De façon routinière, le TAI implique une évaluation du langage, mais également une investigation de la mémoire. Ainsi, le remplacement de cette technique par une autre procédure devra permettre d'obtenir de façon minimale les mêmes informations. L'investigation des fonctions mnésiques requiert l'enregistrement de l'hippocampe, qui est une structure corticale située dans la face médiane du lobe temporal. Cette structure est donc relativement profonde, ce qui pourrait limiter son enregistrement à l'aide de la SPIR, qui présente une limite quant à la pénétration des photons (voir section précédente : Critiques et limites des études). L'évaluation du potentiel de la SPIR à enregistrer l'activité hippocampique et à investiguer la mémoire chez des enfants épileptiques est d'une grande importance et est actuellement en cours dans le laboratoire d'imagerie optique de l'Hôpital Sainte-Justine en collaboration avec l'équipe de Dr Valdès Sosa du Centre des Neurosciences de La Havane. Encore une fois, le développement de modèles mathématiques et de techniques d'analyses des données permettant une amélioration du ratio signal/bruit est nécessaire et

fait appel à des expertises diverses. Le développement d'un tel protocole mnésique permettrait éventuellement de remplacer complètement la TAI par la SPIR.

Une seconde avancée de recherche intéressante serait l'introduction d'enregistrements SPIR couvrant tout le scalp. Un nombre important de canaux serait alors nécessaire et le temps d'installation des fibres sur la tête du participant se verrait augmenté. Par ailleurs, l'ajout de canaux pourrait être très informateur chez des patients, qui présentent par exemple un patron de réorganisation fonctionnelle langagière atypique, c'est-à-dire n'impliquant pas l'aire de Broca, l'aire de Wernicke ou les régions homologues droites, qui sont les régions cérébrales ayant été enregistrées en SPIR dans les présentes études. Ces enregistrements étendus permettraient également une amélioration notable des études de localisation de la zone épileptogène, puisque le positionnement des fibres ne serait alors pas déterminé en fonction des informations sur la localisation de la zone ictale obtenues préalablement par d'autres techniques d'évaluation. Une telle investigation à l'aveugle permettrait d'éliminer chez certains patients la nécessité d'un enregistrement invasif préchirurgical, ou du moins de réduire le nombre d'électrodes intracrâniennes utilisées lors de ce type d'enregistrement grâce à un positionnement plus précis de ces électrodes. Les risques d'infection, d'hémorragie et d'œdème cérébral seraient ainsi diminués.

Une autre avenue de recherche serait l'étude plus approfondie de la réorganisation fonctionnelle du langage par des enregistrements répétés effectués auprès de jeunes patients présentant une épilepsie temporale ou frontale gauche. Une étude longitudinale de ces patients permettrait de suivre l'évolution de la réorganisation du langage au cours du développement. De plus, avec un large groupe de patients, des relations entre certains patrons de réorganisation fonctionnelle et différents facteurs, tels que le type d'épilepsie, l'âge du début des crises et la médication, pourrait être identifiées. Un suivi clinique pré et post-chirurgical chez les participants devant subir une chirurgie pourrait également fournir de l'information sur les patrons de réorganisation fonctionnelle cérébrale et de plasticité cérébrale retrouvés fréquemment chez ces patients.

Comme il a été décrit dans l'introduction et dans les articles présentés dans cette thèse, chacune des techniques d'investigation de la latéralisation du langage possède des avantages et des limites. Les résolutions spatiale et temporelle, l'information mesurée ainsi que l'accessibilité au matériel et au personnel requis varient selon la technique utilisée. De plus, les contraintes méthodologiques de certains appareils et procédures restreignent parfois les populations pouvant être évaluées. Afin de pallier aux différentes limites de ces techniques, l'utilisation combinée de plusieurs techniques non invasives pouvant être complémentaires quant au recueil de l'information permettrait une évaluation préchirurgicale complète et fiable quant à la localisation des aires langagières et de la zone épileptogène chez de jeunes patients souffrant d'épilepsie. Ainsi, la technique parfaite d'investigation du langage et de localisation des zones épileptogènes réside peut-être en la combinaison de plusieurs techniques existantes et du savoir-faire des différents experts et centres de recherche oeuvrant dans ce domaine d'étude fascinant qui vise le bien-être du patient et l'amélioration de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

RÉFÉRENCES

Abou-Khalil, B. (2007) An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the Wada test and newer noninvasive alternatives. Epilepsia, 48, 442-455.

Adelson, P. D., Nemoto, E., Scheuer, M., Painter, M., Morgan, J., & Yonas, H. (1999). Noninvasive continuous monitoring of cerebral oxygenation periictally using near-infrared spectroscopy: a preliminary report. Epilepsia, 40(11), 1484-1489.

Alkire, M. T., Haier, R. J., Fallon, J. H., & Cahill, L. (1998). Hippocampal, but not amygdala, activity at encoding correlates with long-term, free recall of nonemotional information. Neurobiology, 95, 14506-14510.

Anderson, D. P., Harvey, S., Saling, M. M., Anderson, V., Kean, M., Abbott, D. F., Wellard, R. M., & Jackson, G. D. (2006). fMRI Lateralization of Expressive Language in Children with Cerebral Lesions. Epilepsia, 47(6), 998-1008.

Andoh, J., Artiges, E., Pallier, C., Riviere, D., Mangin, J. F., Cachia, A., Plaze, M., Pailliere-Martinot, M. L., & Martinot, J. L. (2006). Modulation of language areas with functional MR image-guided magnetic stimulation. Neuroimage, 29, 619-627.

Auchterlonie, S., Phillips, N. A., & Chertkow, H. (2002). Behavioural and electrical brain measures of semantic priming in patients with Alzheimer's disease : Implications for access failure versus deterioration hypotheses. Brain and Cognition, 48(2-3), 264-267.

Barkley, G. L., & Baumgartner, C. (2003) MEG and EEG in epilepsy. Journal of Clinical Neurophysiology, 20(3), 163-178.

Basic, S., Hajnsek, S., Poljakovic, Z., Basic, M., Culic, V., & Zadro, I. (2004). Determination of cortical language dominance using functional transcranial Doppler sonography in left-handers. Clinical Neurophysiology, 115(1), 154-160.

Benbadis, S. R., Dinner, D. S., Chelune, G. J., Piedmonte, M., & Lüders, H. O. (1995). Objective criteria for reporting language dominance by intracranial amobarbital procedure. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 17, 682-690.

Benbadis, S. R., Binder, J. R., Swanson, S. J., Fischer, M., Hammeke, T. A., Morris, G. L., Frost, J. A., & Springer, J. A. (1998). Is speech arrest during the Wada testing a valid method for determining hemispheric representation of language? Brain and Language, 65, 441-446.

Benke, T., Köylü, B., Visani, P., Karner, E., Brenneis, C., Bartha, L., Trinka, E., Trieb, T., Felber, S., Bauer, G., Chemelli, A., & Willmes, K. (2006) Language

Lateralization in Temporal Lobe Epilepsy: A Comparison between fMRI and the Wada Test. Epilepsia, 47(8), 1308-1319.

Benson, R. R., Logan, W. J., Cosgrove, G. R., Cole, A. J., Jiang, H., LeSueur, L., L., Buchbinder, B. R., Rosen, B. R., & Caviness, V. S. (1996). Functional MRI localization of language in a 9-year-old child. Canadian Journal of Neurologic Sciences, 23, 213-219.

Berl, M. M., Balsamo, L. M., Xu, B., Moore, E. N., Weinstein, S. L., Conry, J. A., Pearl, P. L., Sachs, B. C., Grandin, C. B., Frattali, C., Ritter, F. J., Sato, S., Theodore, W. H., & Gaillard, W. D. (2005). Seizure focus affects regional language networks assessed by fMRI. Neurology, 65, 1604-1611.

Besson, M., & Kutas, M. (1993). The many facets of repetition : Acued-recall and event-related potential analysis of repeating words in same versus different sentence context. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 19(5), 1115-1133.

Beversdorf, D., Metzger, S., Nelson, D., Alonso, R., & Kight, J.. (1995). Single-word auditory stimulation and regional cerebral blood flow as studied by SPECT. Psychiatry Research, 61, 181-189.

Billingsley, R. L., McAndrews, M. P., Crawley, A. P., & Mikulis, D. J. (2001). Functional MRI of phonological and semantic processing in temporal lobe epilepsy. Brain, 124, 1218-1227.

Binder, J. R., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Morris, G. L., Mueller, W. M., Fischer, M., Bendadis, S., Frost, J. A., Rao, S. M., & Haughton, V. M. (1996). Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. Neurology, 46, 978-984.

Blume, W. T., Lüders, H. O., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde Boas, W., & Engel, J. (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology : report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia, 42(9), 1212-1218.

Boas, W. V. E. (1999). Juhn A. Wada and the sodium amytal test; the first (and last?) 50 years. Journal of the history of the neurosciences, 8(3), 286-292.

Boas, D. A., Gaudette, T., Strangman, G., Cheng, X., Marota, J. J. A., & Mandeville, J., B. (2001). The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics. Neuroimage, 10, 76-90.

Bookheimer, S. Y., Zeffiro, T. A., Blaxton, T., Malow, B. A., Gaillard, W. D., Sato, S., Kufta, C., Fedio, P., & Theodore, W. H. (1997). A direct comparison of PET

activation and electrocortical stimulation mapping for language localization. Neurology, 48, 1056-1065.

Boon, P., Vandekerckhove, T., Achten, E., Thiery, E., Goossens, L., Vonck, K., D'Have, M., Van Hoey, G., Vanrumste, B., Legros, B., Defreyne, L., & De Reuck, J. (1999). Epilepsy surgery in Belgium, the experience in Gent. Acta Neurologica Belgica, 99, 256-265.

Borbély, K., Gjedde, A., Nyáry, I., Czirják, S., Donauer, N., & Buck, A. (2003). Speech activation of language dominant hemisphere: a single-photon emission computed tomography study. Neuroimage, 20, 987-994.

Bowyer, S. M., Moran, J. E., Weiland, B. J., Mason, K. M., Grennwald, M. L., Smith, B. J., Barkley, G. L., & Tepley, N. (2005). Language laterality determined by MEG mapping with MR-FOCUSS. Epilepsy and Behavior, 6, 235-241.

Bowyer, S. M., Moran, J. E., Mason, K. M., Constantinou, J. E., Smith, B. J., & Barkley, G. L. (2004). MEG localization of language-specific cortex utilizing MR-FOCUSS. Neurology, 62, 2247-2255.

Breier, J. I., Simos, P. G., Zouridakis, G., Wheless, J. W., Willmore, L. J., Constantinou, J. E. C., Maggio, W. W., & Papanicolaou, A. C. (1999). Language dominance by magnetic source imaging. Neurology, 53(5), 839-845.

Breier, J. I., Castillo, E. M., Simos, P. G., Billingsley-Marshall, R. L., Pataraia, E., Sarkari, S., Wheless, J. W., & Papanicolaou, A. C. (2005). Atypical language representation in patients with chronic seizure disorder and achievement deficits with magnetoencephalography. Epilepsia, 46(4), 540-548.

Breier, J. I., Simos, P. G., Wheless, J. W., Constantinou, J. E. C., Baumgartner, J. E., Venkataraman, V., & Papanicolaou, A. C. (2001). Language dominance in children as determined by magnetic source imaging and the intracarotid amobarbital procedure: a comparison. Journal of Child Neurology, 16(2), 124-130.

Breier, J. I., Simos, P. G., Zouridakis, G., & Papanicolaou, A. C. (2000). Lateralization of activity associated with language function using magnetoencephalography: a reliability study. Journal of Clinical Neurophysiology, 17(5), 503-510.

Broca, P. (1861). Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé suivies d'une observation d'aphémie. Bulletin de la Société Anatomique, 36, 330-357.

Byrne, J. M., Dyman, C. A., & Connolly, J. F. (1995). An innovative method to assess receptive vocabulary of children with cerebral palsy using event-related brain potentials. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 17(1), 9-19.

Carpentier, A., Pugh, K. R., Westervelt, M., Studhol, E. C., Skrinjar, O., Thompson, J. L., Spencer, D. D., & Constable R. T. (2001). Functional MRI of language processing: dependence on input modality and temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 42, 1241-1254.

Castillo, E. M., Simos, P. G., Venkataraman, V., Breier, J. I., Wheless, J. W., & Papanicolaou, A. C. (2001). Mapping of expressive language cortex using magnetic source imaging. Neurocase, 7, 419-422.

Chiron, C. (2004). L'imagerie fonctionnelle chez l'enfant. Revue Neurologique (Paris), 160(Hors Série 1), 131-137.

Christensen, J., Vestergaard, M., Mortensen, P., B., Sidenius, P., & Agerbo, E. (2007). Epilepsy and risk of suicide : a population-based case-control study. Lancet Neurology, 6, 693-698.

Cohen, L. B. (1973). Changes in neuron structure during action potential propagation and synaptic transmission. Physiological Reviews, 53(2), 373-418.

Connolly, J. F., Byrne, J. M., & Dyman, C. A. (1995). Assessing adult receptive vocabulary with event-related potentials : an investigation of cross-modal and cross-form priming. Journal of clinical and experimental neuropsychology, 17(4), 548-565.

Connolly, J. F., D'arcy, R. C. N., Newman, R. L., & Kemps, R. (2000). The application of cognitive event-related brain potentials (ERPs) in language-impaired individuals : review and case studies. International Journal of Psychophysiology, 38, 55-70.

Cross, J. H. (2002). Epilepsy surgery in childhood. Epilepsia, 43, Supp.3, 65-70.

Cummings, A., Ceponiene, R., Koyama, A., Saygin, A. P., Townsend, J., & Dick, F. (2006). Auditory semantic networks for words and natural sounds. Brain Research, 1115, 92-107.

D'Arcy, R. C. N., Connolly, J. F., Service, E., Hawco, C. S., & Houlihan, M. E. (2004). Separating phonological and semantic processing in auditory sentence processing: a high-resolution event-related brain potential study. Human Brain Mapping, 22, 40-51.

D'Arcy, R. C. N., Service, E., Connolly, J. F., & Hawco, C. S. (2005). The influence of increased working memory load on semantic neural systems: a high-resolution event-related potential study. Cognitive Brain Research, 22, 177-191.

Deblaere, K., Backes, W. H., Hofman, P., Vandemaele, P., Boon, P. A., Vonck, K., Boon, P., Troost, J., Verneulen, J., Wilmink, J., Achten, E., & Aldenkamp, A. (2002). Developong a comprehensive presurgical functional MRI protocol for patients with intractable temporal lobe epilepsy: a pilot study. Neuroradiology, 44, 667-673.

De Boer, H., M., Mula, M., & Sander, J., W. (2008). The global burden and stigma of epilepsy. Epilepsy and Behavior, in press.

Deppe, M., Knecht, S., Papke, K., Lohmann, H., Fleischer, H., Heindel, W., Ringelstein, E. B., Henningsen, H. (2000). Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 20(2), 263- 268.

Desmond, J. E., Sum, J. M., Wagner, A. D., Demb, J. B., Shear, P. K., Glover, G. H., Gabrieli, J. D. E., & Morrell, M. J. (1995). Functional MRI measurement of language lateralization in Wada test patients. Brain, 118, 1411-1419.

Dodrill, C. B. (1993). Neuropsychology. In J. Laidlaw, A. Richens, & D. Chadwick (4^{ième} ed.), A textbook of epilepsy (pp. 459-473). Londres : Churchill Livingstone.

Duncan, J. D., Moss, S. D., Bandy, D. J., Manwaring, K., Kaplan, A. M., Reiman, E. M., Chen, K., Lawson, M. A., Wodrich, D. L. (1997). Use of positron emission tomography for presurgical localization of eloquent brain areas in children with seizures. Pediatric Neurosurgery, 26 (3), 144-156.

Dunn, L. M., & Dunn, L. M. (1981). Peabody Picture Vocabulary Test-Revised. Circle Pines, MN: American Guidance Service.

Engel, J. (2006). Report of the ILAE Classification Core group. Epilepsia, 47(9), 1558-1568.

Epstein, C. M., Lah, J. J., Meador, K., Weissman J. D., Gaitan, L. E., & Dihenia, B. (1996). Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. Neurology, 47, 1590-1593.

Epstein, C. M., Meador, K., Loring, D. W., Wright, R. J., Weissman, J. D., Sheppard, S., Lah, J. J., Puhlovich, F., Gaitan, L. E., & Davey, K. R. (1999). Localization and characterization of speech arrest during transcranial magnetic stimulation. Clinical Neurophysiology, 110, 1073-1079.

Epstein, C. M., Woodard, J. L., Stringer, A. Y., Bakay, R. A. E., Henry, T. R., Pennell, P. B., & Litt, B. (2000) Repetitive transcranial magnetic stimulation does not replicate the Wada test. Neurology, 55, 1025-1027.

Fabiani, M., Gratton, G., & Corballis, P. M. (1996). Noninvasive near infrared optical imaging of human brain function with subsecond temporal resolution. Journal of Biomedicine and Optics, 1(4), 387-398.

Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia, 46(4), 470-472.

Flitman, S. S., Grafman, J., Wassermann, E. M., Cooper, V., O'Grady, J., Pascual-Leone, A., & Hallett, M. (1998). Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. Neurology, 50, 175-181.

Fogelson, N., Loukas, C., Brown, J., & Brown, P. (2004). A common N400 EEG component reflecting contextual integration irrespective of symbolic form. Clinical Neurophysiology, 115, 1349-1358.

Frenck-Mestre, C., Besson, M., & Pynte, J. (1997). Finding the locus of semantic satiation : an electrophysiological attempt. Brain and Language, 57(3), 406-422.

Gaillard, W. D., Balsamo, L., Xu, B., McKinney, C., Papero, P. H., Weinstein, S., Conry, J., Pearl, P. L., Sachs, B., Sato, S., Vezina, L. G., Frattali, C., Theodore, W. H. (2004). fMRI language task panel improves determination of language dominance. Neurology, 63(8), 1403-8.

Gaillard, W. D., Bookheimer, S. Y., Hertz-Pannier, L., & Blaxton, T. A. (1997). The non-invasive identification of language function. Neurosurgery Clinics of North America, 8(3), 321-335.

Gallagher, A., & Lassonde, M. (2005). Neuropsychologie de l'épilepsie infantile. Psychologie Canadienne, 46 (4), 223-234.

Gallagher, A., & Lassonde, M. (2006). Profil mnésique des épilepsies généralisées. Épilepsie et Mémoire, 18, 74-82

Gallagher, A., & Lassonde, M. (sous presse). Neuropsychologie de l'épilepsie du lobe frontal chez l'enfant. Dans I. Jambaqué (éds.), L'enfant épileptique. Approches développementale, cognitive et clinique. Marseille : Solal.

Ganis, G., Kutas, M., & Sereno, M. I. (1996). The search for "common sense": An electrophysiological study of the comprehension of words and pictures in reading. Journal of Cognitive Neuroscience, 8(2), 89-106.

Gratton, G. (1997). Attention and probability effects in the human occipital cortex: an optical imaging study. Neuroreport, 8, 1749-1753.

Gratton, G., & Fabiani, M. (2001a). Shedding light on brain function : the event-related optical signal. Trends in Cognitive Sciences, 5(8), 357-363.

Gratton, G., & Fabiani, M. (2001b). The event-related optical signal: a new tool for studying brain function. International Journal of Psychophysiology, 42(2), 109-121.

Gratton, G., & Fabiani, M. (2007). Optical imaging of brain function. In: Parasuraman R, Rizzo M., editors. Neuroergonomics: The Brain at Work. Cambridge, MA: Oxford University Press; p. 65-81.

Haag, A., Preibisch, C., Sure, U., Knake, S., Heinze, S., Krabow, K., Rosenow, F., & Hamer, H. M. (2006). Right hemispheric language dominance in a right-handed male with a right frontal tumor shown by functional transcranial Doppler sonography. Epilepsy and Behavior, 8, 336-340.

Haginoya, K., Munakata, M., Kato, R., Yokoyama, H., Ishizuka, M., & Iinuma, K. (2002). Ictal cerebral haemodynamics of childhood epilepsy measured with near-infrared spectrophotometry. Brain, 125, 1960-1971.

Halgren, E., Dhond, R. P., Christensen, N., Van Petten, C., Marinkovic, K., Lewine, J. D., & Dale, A. M. (2002). N400-like magnetoencephalography response modulated by semantic context, word frequency, and lexical class in sentences. Neuroimage, 17, 1101-1116.

Halsey, J., H. (1990). Effect of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler. Stroke, 21, 1573-1578.

Helenius, P., Salmelin, R., Service, E., & Connolly, J. F. (1998). Distinct time courses of word and context comprehension in the left temporal cortex. Brain, 121, 1133-1142.

Helenius, P., Salmelin, R., Service, E., & Connolly, J. F. (1999). Semantic cortical activation in dyslexic readers. Journal of Cognitive Neuroscience, 11(5), 535-550.

Hernandez, M. T., Sauerwein, H. C., Jambaqué, I., De Guise, E., Lussier, F., Lortie, A., Dulac, O., & Lassonde, M. (2002). Deficits in executive functions and motor coordination in children with frontal lobe epilepsy. Neuropsychologia, 40, 384-400.

Hintz, S. R., Benaron, D. A., Siegel, A. M., Zourabian, A., Stevenson, D. K., & Boas, D. A. (2001). Bedside functional imaging of the premature infant brain during passive motor activation. Journal of Prenatal Medicine, 29, 335-343.

Hirata, M., Kato, A., Taniguchi, M., Saitoh, Y., Ninomiya, H., Ihara, A., Kishima, H., Oshino, S., Baba, T., Yorifuji, S., & Yoshimine, T. (2004). Determination of language dominance with synthetic aperture magnetometry : comparison with the Wada test. Neuroimage, 23, 46-53.

Holcomb, P. J. (1993). Semantic priming and stimulus degradation: implications for the role of the N400 in language processing. Psychophysiology, 30, 47-61.

Hunter, K. E., Blaxton, T. A., Bookheimer, S. Y., Figlozzi, C., Gaillard, W. D., Grandin, C., Anyanwu, A., & Theodore, W. H. (1999). 15O water positron emission tomography in language localization : A study comparing positron emission tomography visual and computerized region of interest analysis with the Wada test. Annals of Neurology, 45, 662-665.

Jambaqué, I., Lassonde, M., & Dulac, O. (Eds.). (2001). Neuropsychology of childhood epilepsy. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Jennum, P., Friberg, L., Fuglsang-Frederiksen, A., & Dam, M. (1994). Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. Neurology, 44, 269-273.

Jost, K., Hennighausen, E., & Rosler, F. (2004). Comparing arithmetic and semantic fact retrieval: effects of problem size and sentence constraint on event-related brain potentials. Psychophysiology, 41(1), 46-59.

Kamada, K., Takeuchi, F., Kuriki, S., Todo, T., Morita, A., & Sawamura, Y. (2006). Dissociated expressive and receptive language function on magnetoencephalography, functional magnetic resonance imaging, and amobarbital studies. Journal of Neurosurgery, 104, 598-607.

Kanemoto, K., Kawasaki, J., Takenouchi, K., Hayashi, K., Kubo, H., Morimura, T., & Kakeuchi, J. (1999). Lateralized memory deficits on the Wada test correlate with the side of lobectomy only for patients with unilateral medial temporal lobe epilepsy. Seizure, 8, 471-475.

Kennan, R. P., Kim, D., Maki, A., Koizumi, H., & Constable, R. T. (2002). Non-invasive assessment of language lateralization by transcranial near infrared optical topography and functional MRI. Human Brain Mapping, 16, 183-189.

Killgore, W. D. S., Glosser, G., Casasanto, D. J., French, J. A., Alsop, D. C., & Detre, J. A. (1999). Functional MRI and the Wada test provide complementary information for predicting post-operative seizure control. Seizure, *8*, 450-455.

Knake, S., Haag, A., Hamer, H.M., Dittmer, C., Bien, S., Oertel W.H., & Rosenow, F. (2003). Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy : a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. Neuroimage, *19*, 1228-1232.

Knake, S., Haag, A., Pilgramm, G., Dittmer, C., Reis, J., Abmann, H., Oertel W. H., Rosenow, F., & Hamer, H. M. (2006). Language dominance in mesial temporal lobe epilepsy : a functional transcranial Dopple sonography study of brain plasticity. Epilepsy and Behavior, *9*, 345-348.

Knecht, S., Deppe, M., Ebner, A., Henningsen, H., Huber, T., Jokeit, H. & Ringelstein, E. B. (1998a). Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography : A comparison with the Wada test. Stroke, *29*, 82-86.

Knecht, S., Deppe, M., Ringelstein, E. B., Wirtz, M., Lohmann, H., Dräger, B., Huber, T., & Henningsen, H. (1998b). Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralization. Stroke, *29*, 1155-1159.

Knecht, S., Drager, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Floel, A., Ringelstein, E. B., Henningsen, H. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. Brain, *123*(12), 2512-2518.

Koizumi, H., Yamashita, Y., Maki, A., Yamamoto, T., Ito, Y., Itagaki, H., & Kennan, R. (1999). Higher order brain function analysis by transcranial dynamics near-infrared spectroscopy imaging, Journal of Biomedecine and Optic, *4*, 403-413.

Krach, S., & Hartje, W. (2006). Comparison of hemispheric activation during mental word and rhyme generation using transcranial Doppler sonography. Brain and Language, *96*, 269-279.

Kutas, M., & Van Petten, C. (1988). Event-related brain potential studies of language. Advances in Psychophysiology, *3*, 139-187.

Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1980a). Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. Science, *207*(4427), 203-205.

Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1980b). Event-related brain potentials to semantically inappropriate and surprisingly large words. Biological Psychology, *11*(2), 99-116.

Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1982). The lateral distribution of event-related potentials during sentence processing. Neuropsychologia, 20(5), 579-590.

Lassonde, M. (2001). Neuropsychological and psychological impact of seizure disorders on children. Advances Studies in Medecine : Proceedings, 1 (4), 166-172.

Lassonde, M., Sauerwein, H. C., Gallagher, A., Thériault, M., & Lepore, F. (2006). Neuropsychology: traditional and new methods of investigation. Epilepsia, 47(suppl. 2), 9-13.

Lassonde, M., & Jambaqué, I. (2001). Évaluation neuropsychologique chez l'enfant épileptique. Épilepsie, 13 (HS 1), 19-22.

Lebrun, N., Clochon, P., Etevenon, P., Lambert, J., Baron, J. C., & Eustache, F. (2001). An ERD mapping study of the neurocognitive processes involved in the perceptual and semantic analysis of environmental sounds and words. Brain Research and Cognitive Brain Research, 11(2), 235-248.

Lee, D., Sawrie, S. M., Simos, P. G., Killen, J., & Knowlton, R. C. (2006). Reliability of language mapping with magnetic source imaging in epilepsy surgery candidates. Epilepsy and Behavior, 8, 742-749.

Lehéricy, S., Cohen, L., Bazin, B., Samson, S., Giacomini, E., Rougetet, R., Hertz-Pannier, L., Le Bihan D., Marsault, C., & Baulan, M. (2000). Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. Neurology, 54, (8), 1625-1633.

Liebert, A., Wabnitz, H., Steinbrink, J., Moller, M., MacDonald, R., Rinneberg, H. et al. (2006). Bed-side assessment of cerebral perfusion in stroke patients based on optical monitoring of a dye bolus by time-resolved diffuse reflectance. Neuroimage, 24, 426-435.

Lippé, S., & Lassonde, M. (2002). Conséquences neuropsychologiques de la chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant. Épilepsies, 14, 33-39

Lippé, S., Sauerwein, H. C., & Lassonde, M. (2004). La neuropsychologie de l'enfant épileptique. Dans Pierre Nolin & Jean-Paul. Laurent (Éds.), La neuropsychologie de l'enfant épileptique (pp. 135-162). Québec : Presses de l'Université du Québec.

Lohmann, H., Dräger, B., Müller-Ehrenberg, S., Deppe, M., & Knecht, S. (2005). Language lateralization in young children assessed by functional transcranial Doppler sonography. Neuroimage, 24, 780-790.

Lohmann, H., Ringelstein, E. B., & Knecht, S. (2006). Functional transcranial Doppler sonography. Dans RW Baumgartner (éd.), Handbook on Neurovascular Ultrasound. Front Neurol Neurosci. Basel, Volume 21, pp. 251-260.

Loring, D. W., Lee, G. P., & Meader, K. J. (1994). Intracarotid amobarbital (WADA) assessment. In A. R. Wyler, & B. P. Hermann (Eds.), The surgical management of epilepsy (pp. 97-110). Stoneham: Butterworth-Heinemann.

Maki, A., Yamashita, Y., Watanabe, Y., & Koizumi, H. (1996). Visualizing human motor activity by using non-invasive optical topography. Frontiers in Medecine and Biology in England, 7, 285-297.

Markus, H. S., & Boland, M. (1992). « Cognitive activity » monitored by non-invasive measurement of cerebral blood flow velocity and its application to the investigation of cerebral dominance. Cortex, 28(4), 575-581.

Marsh, W. R. (1995). Epilepsy surgery. Epilepsy, 5(4), 729-738.

O'Donohoe, N. V. (Eds.). (1979). Epilepsies of childhood. Londres : Butterworth & Co (Publishers) Ltd.

Milner, B., Branch, C., & Rasmussen, T. (1962). Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. Transactions of American Neurology Association, 87, 224-226.

Nariai, T., Senda, M., Ishii, K., Maehara, T., Wakabayashi, S., Toyama, H., Ishiwata, K., & Hirakawa, K. (1997). Three-Dimensional imaging of cortical structure, function and glioma for tumor resection. The Journal of Nuclear Medicine, 38(10), 1563-1568.

Noguchi, Y., Takeuchi, T., & Sakai, K. L. (2002). Lateralized activation in the inferior frontal cortex during syntactic processing: event-related optical topography study. Human Brain Mapping, 17, 89-99.

Orgs, G., Lange, K., Dombrowski, J. H., & Heil M (2006). Conceptual priming for environmental sounds and words: an ERP study. Brain and Cognition, 62(3), 267-272.

Orgs, G., Lange, K., Dombrowski, J. H., & Heil, M. (2007). Is conceptual priming for environmental sounds obligatory? International Journal of Psychophysiology, 65, 162-166.

Otha, Y., Nariai, T., Ishii, K., Ishiwata, K., Senda, M., Okeda, R., Ohno, K., & Hirakawa, K. (2003). Meningio-angiomas in a patient with focal epilepsy : value of PET in diagnoses and preoperative planning of surgery. Acta Neurochirurgica, 145, 587-591.

Papanicolaou, A. C., Simos, P. G., Castillo, E. M., Breier, J. I., Sarkari, S., Patariaia, E., Billingsley, R. L., Buchanan, S., Wheless, J. W., Maggio, V., & Maggio, W. W. (1999). Magnetocephalography: a noninvasive alternative to the Wada procedure. Journal of Neurosurgery, 100(5), 867-876.

Papanicolaou, A. C., Simos, P. G., Breier, J. I., Zouridakis, G., Willmore, L. J., Wheless, J. W., Constantinou, J. E. C., Maggio, W. W., & Gormley, W. B. (1999). Magnetoencephalographic mapping of the language-specific cortex. Journal of Neurosurgery, 90, 85-93.

Pardo, J. V., & Fox, P. T. (1993). Preoperative assessment of the cerebral hemispheric dominance for language with CBF PET. Human Brain Mapping, 1, 57-68.

Pascual-Leone, A., Gates, J. R., & Dhuna, A. (1991). Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. Neurology, 41, 697-702.

Patariaia, E., Simos, P. G., Castillo, E. M., Billingsley-Marshall, R. L., McGregor, A. L., Breier, J. I., Sarkari, S., & Papanicolaou, A. C. (2004). Reorganization of language-specific cortex in patients with lesions or mesial temporal epilepsy. Neurology, 63(10), 1825-1832.

Patariaia, E., Billingsley-Marshall, R. L., Castillo, E. M., Breier, J. I., Simos, P. G., Sarkari, S., Fitzgerald, M., Clear, T., & Papanicolaou, A. C. (2005). Organization of receptive language-specific cortex before and after left temporal lobectomy. Neurology, 64, 481-487.

Pelletier, I., Sauerwein, H. C., Lepore, F., St-Amour, D., & Lassonde, M. (2007). Non-invasive alternatives to the Wada test in presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients. Epileptic Disorders, 9(2), 111-126.

Phillips, N., & Lesperance, D. (2003). Breaking the waves : Age differences in electrical brain activity when reading text with distractors. Psychology and Aging, 18(1), 126-139.

Polich, J. (1985). N400s from sentences, semantic categories, number and letter strings. Bulletin of the Psychonomic Society, 23(4), 361-364.

Poline, J. B., Vandenberghe, R., Holmes, A. P., Friston, K. J., & Frackowiak, R.S. J. (1996). Reproducibility of PET activation studies : lessons from multi-center european experiment. Neuroimage, 4, 34-54.

Radeau, M., Besson, M., Fonteneau, E., & Castro, S. L. (1998). Semantic, repetition and rime priming between spoken words : behavioral and electrophysiological evidence. Biological Psychology, 48(2), 183-204.

- Rihs, F., Sturzenegger, M., Gutbrod, K., Schroth, G., & Mattle, H. P. (1999). Determination of language dominance : Wada test confirms functional transcranial Doppler sonography. Neurology, 52(8), 1591-1596.
- Rouleau, I., Robidoux, J., Labrecque, R., & Denault, C. (1997). Effect of focus lateralization on memory assessment during the intracarotid amobarbital procedure. Brain and Cognition, 33, 224-241.
- Ryvlin, P., & Mauguière, F. (2004). L'imagerie fonctionnelle chez l'adulte. Revue Neurologique (Paris), 160(Hors Série 1), 117-130.
- Salmelin, R., Hari, R., Lounasmaa, O. V., & Sams, M. (1994). Dynamics of brain activation during picture naming. Nature, 368 (6470), 463-465.
- Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., & Freund, H. J. (2000). Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. Brain, 123, 1184-1202.
- Sauerwein, C. H. (2001). Quality of life in epileptic children. In I. Jambaqué, M. Lassonde, & O. Dulac (eds.), Neuropsychology of childhood epilepsy (pp. 275-285). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Sauerwein, H. C., Gallagher, A., & Lassonde, M. (2005). Neuropsychological deficits in children with temporal lobe epilepsy. Dans A. Arzimanoglou, A. Aldenkamp, H. Cross, M. Lassonde, S.L. Moshé et B. Schmitz (éds.), Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. (pp. 1-12). Montrouge: Éditions John Libbey Eurotext.
- Schacter, S. C. (2003). Management of chronic epilepsy. Internet: Up To Date.
- Simos, P. G., Basile, L. F. H., & Papanicolaou, A. C. (1997). Source localization of the N400 response in a sentence-reading paradigm using evoked magnetic fields and magnetic resonance imaging. Brain Research, 762, 29-39.
- Simos, P. G., Breier, J. I., Maggio, W. W., Gormley, W. B., Zouridakis, G., Willmore, L. J., Wheless, J. W., Constantinou, J. E. C., & Papanicolaou, A. C. (1999a). Atypical temporal lobe language representation :MEG and intraoperative stimulation mapping correlation. Neuroreport, 10, 139-142.
- Simos, P. G., Breier, J. I., Zouridakis, G., & Papanicolaou, A. C. (1998). Identification of language-specific brain activity using magnetoencephalography. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 20, 706-722.
- Simos, P. G., Papanicolaou, A. C., Breier, J. I., Wheless, J. W., Constantinou, J. E., Gormley, W. B., & Maggio, W. W. (1999b). Localization of language-specific cortex

by using magnetic source imaging and electrical stimulation mapping. Journal of Neurosurgery, 91(5), 787-796.

Smith, M. L. (2001). Presurgical neuropsychological assessment. In I. Jambaqué, M. Lassonde, & O. Dulac (eds.), Neuropsychology of childhood epilepsy (pp. 207-2). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Smith, ML, Gallagher, A, Lassonde, M. (sous presse) Chapter 33: Cognitive Deficits in Children with Epilepsy. In H. Cross, M. Duchowney, T. Glauser, E. Hirsch, A. Arzimanoglou (ed.), Medical and Surgical Treatment of Peadiatric Epilepsy. New York: McGraw-Hill.

Sokol, D. K., Markand, O. N., Daly, E. C., Luerseen, T. G., & Malkoff, M. D. (2000). Near infrared spectroscopy distinguishes seizure types. Seizure, 9, 323-327.

Spreer, J., Arnold, S., Quiske, A., Wohlfarth, R., Ziyeh, S., Altenmüller, D., Herpers, M., Kassubek, J., Klisch, J., Steinhoff, B. J., Honegger, J. Schulze-Bonhage, A., & Schumacher, M. (2002). Determination of hemisphere dominance for language: comparison of frontal and temporal fMRI activation with intracarotid amytal testing. Neuroradiology, 44, 467-474.

Springer, J. A., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Frost, J. A., Bellgowan, P. S. F., Brewer, C. C., Perry, H. M., Morris, G. L., & Mueller W. M. (1999). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: A functional MRI study. Brain, 122, 2033-2045.

Tatlidil, R., Xiong, J., & Luther, S. (2000). Presurgical lateralization of seizure focus and language dominant hemisphere with O-15 water PET imaging. Acta Neurologica Scandinavia, 102, 73-80.

Thierry, G., & Price, C. (2006). Dissociating verbal and nonverbal conceptual processing in the human brain. Journal of Cognitive Neuroscience, 18(6), 1018-1028.

Trenerry, M. R., & Loring, D. W. (1995). Intracarotid amobarbital procedure. Epilepsy, 5(4), 721-728.

Urbach, H., Klemm, E., Linke, D. B., Behrends, K., Biersack, H. J., Schramm, J., & Schild, H. H. (2001). Posterior cerebral artery Wada test : sodium amytal distribution and functional deficits. Neuroradiology, 43, 290-294.

Vadikolias, K. M., Artemis, N. D., Mitsias, P. D., Heliopoulos, J. N., Tripsianis, G. A., Vadikolia, C. M., Proios, H. S., Serdari, A. E., Piperidou, C. N., & Milonas, I. A. (2007). Evaluation of the stability of blood flow over time in the dominant hemisphere : a

functional transcranial Doppler study. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 27(11), 1870-1877.

Van Berkum, J. J. A., Hagoort, P., & Brown, C. M. (1999). Early referential context effects in sentence processing: Evidence from event-related brain potentials. Journal of memory and language, 41, 147-182.

Van Petten, C., & Luka, B. J. (2006). Neural localization of semantic context effects in electromagnetic and hemodynamic studies. Bain and Language, 97, 279-293.

Van Petten, C., & Rheinfelder, H. (1995). Conceptual relationships between spoken words and environmental sounds: event-related brain potential measures. Neuropsychologia, 33(4), 485-508.

Villringer A., & Chance B. (1997). Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. Trends in Neuroscience, 20, 435-442.

Villringer, A., Plank, J., Hock, C., Schleinkofer, L., & Dirnagl, U. (1993). Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in adults. Neuroscience Letters, 154, 101-104.

Wada, J., & Rasmussen, T. (1960). Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: Experimental and clinical observations. Journal of Neurosurgery, 17, 266-282.

Wassermann, E. M., Blaxton, T. A., Hoffman, E. A., Berry, C. D., Oletsky, H., Pascua-Leone, A., & Theodore, W. H. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dominant hemisphere can disrupt visual naming in temporal lobe epilepsy patients. Neuropsychologia 37, 537-44.

Wasterlain, C., G., & Treiman, D., M. (2006). Status Epilepticus :mechanisma and management. (Éds). Boston : MIT Press.

Watanabe, E., Maki, A., Kawaguchi, F., Takashiro, K., Yamashita, Y., Koizumi, K. & Mayanagi, Y. (1998). Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. Neuroscience Letters, 256, 49-52.

Watanabe, E., Maki, A., Kawaguchi, F., Yamashita, Y., Koizumi, H., & Mayanagi, Y. (2000). Non-invasive cerebral blood volume measurement during seizure using multichannel near infrared spectroscopy topography. Journal of Biomedecal Optics, 5, 287-290.

Watanabe, E., Nagahori, Y. & Mayanagi, Y. (2002). Focus diagnosis of epilepsy using near-infrared spectroscopy. Epilepsia, 43(Suppl. 9), 50-55.

- Watson, N. F., Dodrill, C., Farrell, D., Holmes, M. D., & Miller, J. W. (2004). Determination of language dominance with near-infrared spectroscopy: comparison with the intracarotid amobarbital procedure. Seizure, *13*, 399-402.
- Wilcox, T., Bortfeld, H., Woods, R., Wruck, E., & Boas, D. A. (2005). Using near-infrared spectroscopy to assess neural activation during object processing in infants. Journal of Biomedical Optics, *10*, 11010.
- Woermann, F. G., Jokeit, H., Luerding, R., Freitag, H., Schulz, R., Guertler, S., Okujava, M., Wolf, P., Tuxhorn, I., & Ebner, A. (2003). Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. Neurology, *61*(5), 699-701.
- Worthington, C., Vincent, D. J., Bryant, A. E., Roberts, D. R., Vera, C. L., Ross, D. A., & George, M. S. (1997). Comparison of functional magnetic resonance imaging for language localization and intracarotid speech amytal testing in presurgical evaluation for intractable epilepsy. Atereotactic and Functional Neurosurgery, *69*, 197-201.
- Xiong J, Rao S, Gao JH, Woldorff M, Fox PT. (1998). Evaluation of hemispheric dominance for language using functional MRI: a comparison with positron emission tomography. Human Brain Mapping, *6*, 42-58.
- Yetkin, F. Z., Swanson, S., Fischer, M., Akansel, G., Morris, G., Mueller, W., & Haughton, V. (1998). Functional MR of frontal lobe activation : comparison with Wada language results. American Journal of Neuroradiology, *19*, 1095-1098.

DISCUSSION GÉNÉRALE

1. Rappel des objectifs expérimentaux, des principaux résultats et des retombées cliniques

L'objectif principal de cette thèse consistait à développer des techniques d'investigation non invasives de la latéralisation du langage à l'aide de potentiels évoqués reliés aux événements enregistrés par EEG-HD et de la SPIR, pouvant être utilisées auprès de jeunes patients épileptiques. Dans un premier temps, une description de l'épilepsie et des différentes classifications de cette affection, ainsi qu'une exposition des diverses étapes composant l'évaluation préchirurgicale chez ces patients ont été présentées afin d'établir le contexte clinique dans lequel ces nouvelles techniques d'investigation du langage verraient leur utilité. Dans un deuxième temps, une recension des écrits concernant les techniques déjà existantes d'évaluation de la latéralisation du langage a permis de mettre en évidence le besoin manifeste de développer de nouvelles techniques non invasives pouvant être appliquées à différentes populations et à de jeunes enfants. Enfin, dans le cadre de quatre études expérimentales menées auprès de participants neurologiquement sains ainsi que d'adultes et d'enfants présentant un trouble épileptique, l'utilisation de tâches langagières, de concert avec les techniques de PE enregistrés avec EEG-HD et de la SPIR, nous a permis de faire des avancées, pour certaines notables, dans le développement de nouveaux outils non invasifs pour la localisation des zones langagières.

De façon plus spécifique, la première étude visait à investiguer la nature de la composante N400 en réponse à des stimuli verbaux et des stimuli non verbaux, et de spécifier les sources anatomiques de chacune des deux composantes, soit la « N400 verbale » et la « N400 non verbale ». En accord avec la littérature (Kutas & Hillyard, 1980b, 1982), les analyses de sources de la « N400 verbale » effectuées dans notre étude ont confirmé une distribution topographique centro-pariétale caractérisée par une asymétrie hémisphérique droite. Par opposition, les analyses de sources effectuées dans cette même étude pour la « N400 non verbale » ont révélé une topographie fronto-centrale sans asymétrie hémisphérique. De plus, une latence plus courte a été mesurée pour la « N400 non verbale » que pour la « N400 verbale ». Selon Ganis, Kutas et Sereno (1996), cette différence de latence pourrait résulter d'une intégration plus rapide dans le cas de l'association du son de l'environnement avec l'image correspondante, du fait que la relation entre ces deux stimuli est moins arbitraire que celle existant entre une image et un mot. Une seconde interprétation, suggérée par Cummings et al. (2006), attribue cette différence de latence à la nature verbale ou non

verbale de l'association. En effet, selon Cummings et al. (2006), le traitement conceptuel d'un mot serait plus lent que celui d'un son de l'environnement, puisque l'accès au sens du mot implique un accès préalable à sa représentation phonologique, alors que le son de l'environnement active automatiquement sa représentation sémantique, sans passage par une représentation intermédiaire.

Nous avons également relevé des différences dans les patrons spatio-temporaux de la N400 verbale et non verbale qui suggèrent la présence de générateurs cérébraux distincts pour chacune des deux composantes. Des analyses de sources basées sur un modèle bayésien ont effectivement révélé que les sources de la « N400 verbale » étaient situées dans le gyrus temporal supérieur gauche et les régions parahippocampales droites, alors que celles associées à la « N400 non verbale » originaient du cortex temporal moyen et supérieur droit, des gyri parahippocampiques bilatéraux et du gyrus lingual gauche. Les deux composantes électrophysiologiques semblent donc constituer deux ondes distinctes provenant de régions cérébrales différentes.

De façon plus détaillée, les générateurs localisés au niveau du gyrus lingual mis en évidence dans l'analyse de sources de la N400 obtenue dans la tâche non verbale, pourraient refléter une stratégie adoptée par les participants dans la réalisation de cette tâche. Cette stratégie consisterait pour le participant à s'imaginer visuellement et instantanément l'objet correspondant au son qu'il vient juste d'entendre afin de pouvoir l'associer correctement ou non à l'image qui lui est présentée immédiatement après le son. Cette visualisation de l'objet associé au son recruterait ainsi le gyrus lingual gauche qui fait partie du cortex visuel associatif. Cette stratégie de visualisation ne serait pas utilisée lors de l'exécution de la tâche verbale, puisque aucun générateur lingual n'a été démontré par les analyses de sources de la « N400 verbale ». De leur côté, les générateurs parahippocampiques, régions associées à la récupération mnésique (Alkire, Haier, Fallon & Cahill, 1998), reflèteraient le rappel ou l'accès aux représentations sémantiques emmagasinées en mémoire à long terme. Ces sources ont été identifiées comme étant des générateurs des deux composantes N400. Ainsi, lorsqu'une image ou un son de l'environnement est présenté, le participant chercherait à récupérer la représentation sémantique associée à ce stimulus, ce qui provoquerait une activation des aires parahippocampiques. Finalement, les analyses de sources ont indiqué un recrutement des aires temporales dans chacune des deux tâches. Toutefois, la tâche engendrant une « N400 verbale » sollicitait les aires temporales gauches, alors que la tâche de nature non verbale impliquait

les régions temporales droites. La « N400 verbale » serait donc engendrée par des générateurs situés dans l'aire de Wernicke, une aire typiquement associée aux processus phonologiques et sémantiques, et de façon plus générale, à la compréhension du langage. Par ailleurs, la « N400 non verbale » proviendrait des aires temporales droites généralement associées au traitement auditif. Cette latéralité hémisphérique associant la « N400 verbale » à l'aire de Wernicke et la « N400 non verbale » aux aires auditives droites chez des participants neurologiquement sains permet de croire que ce paradigme expérimental pourrait être utilisé pour évaluer la latéralisation du langage chez un individu. Bien sûr, dans la présente étude, les analyses de sources ont été effectuées sur un groupe de participants sains, ce qui réduit les contraintes méthodologiques liées aux analyses de sources appliquées sur des tracés EEG présentant des artéfacts de mouvements ou de l'activité épileptique. Ce point sera d'ailleurs discuté dans la section « Avenues futures de recherche ». Néanmoins, ce travail constitue un premier pas dans l'évaluation du potentiel de l'analyse des PE enregistrés par EEG-HD, plus particulièrement des analyses de sources de la N400, dans l'investigation de la latéralisation du langage. Étant peu coûteuse et très facile à utiliser même chez de très jeunes enfants, cette technique pourrait éventuellement supplanter les techniques existantes qui sont pour certaines, difficiles à utiliser auprès de la population pédiatrique.

Les trois autres études réalisées dans le cadre de cette thèse (articles 2, 3 et 4) impliquaient l'utilisation d'une autre technique d'enregistrement de l'activité cérébrale : la SPIR. L'étude rapportée dans le deuxième article avait comme objectif d'investiguer le potentiel de la SPIR à évaluer la latéralisation du langage chez des adultes et des enfants neurologiquement sains ou souffrant d'épilepsie. En outre, la possibilité d'utiliser cette technique auprès d'enfants ne pouvant pas être évalués par des procédures alternatives, telles que le TAI ou l'IRMf, à cause de leur trop jeune âge ou de leur condition neurologique, a également été investiguée dans cette étude. Les résultats ont montré qu'une simple tâche de fluence verbale par catégories sémantiques, administrée durant l'enregistrement de SPIR, était suffisante pour engendrer des activations cérébrales claires dans les aires de langage chez tous les participants. De plus, une concordance parfaite a été obtenue entre les résultats de la SPIR et du TAI chez les cinq participants épileptiques ayant subi ce test (un adulte et quatre enfants avec épilepsie), ainsi qu'entre les résultats de la SPIR et ceux de l'IRMf chez deux participants adultes neurologiquement sains et deux patients adultes présentant une épilepsie réfractaire. Les résultats de cette étude confirment les données rapportées antérieurement

dans des études menées auprès de sujets adultes (i.e. Kennan et al., 2002 ; Noguchi et al., 2002 ; Watanabe et al., 1998 ; Watson et al., 2004), montrant que la SPIR est un outil non invasif prometteur pour l'évaluation de la latéralisation du langage. Les résultats de la présente étude permettent de généraliser cette affirmation à la population pédiatrique, puisque des données claires ont également été obtenues chez tous les enfants participant à l'étude, même chez une fillette saine de trois ans et chez un jeune garçon de 12 ans présentant un trouble envahissant du développement. Compte tenu du trop jeune âge ou de la présence d'une condition neurologique sévère, ces deux derniers participants n'auraient pu être soumis à une IRMf ou au TAI. Ainsi, comparativement aux autres techniques existantes, la SPIR présente des avantages majeurs pour l'utilisation auprès de la population pédiatrique ou des patients souffrants de troubles cognitifs ou comportementaux importants. En effet, le caractère non invasif et la tolérance relative aux mouvements font de cette technique un outil flexible et facilement applicable à la population pédiatrique. Comme l'enfant n'est pas contraint à rester immobile et qu'il peut produire à voix haute des réponses à l'épreuve verbale, ce paradigme permet de mesurer la performance réelle de l'enfant et de s'assurer que le participant est activement engagé dans la réalisation de la tâche cognitive évaluée.

Dans cette même étude, les résultats ont révélé une latéralisation langagière gauche chez neuf des dix participants et une bilatéralisation du langage chez un enfant présentant une épilepsie réfractaire temporale gauche. Comparativement à l'IRMf qui semble être moins sensible aux patrons de langage bilatéral (Benke et al., 2006), la SPIR a détecté avec succès une localisation bilatérale du langage chez cet enfant. De plus, des patrons de réorganisation fonctionnelle ont également été mis en évidence chez certains patients qui présentaient une activation typique de l'aire de Broca accompagnée toutefois d'activations postérieures gauches ou bilatérales atypiques. Ainsi, la SPIR permet de se prononcer sur la latéralisation hémisphérique du langage, tout en montrant des patrons atypiques de réorganisation fonctionnelle intra ou interhémisphérique. La possibilité de détecter une réorganisation intrahémisphérique constitue un avantage majeur sur le TAI puisque cette technique ne permet pas la localisation intrahémisphérique, laquelle peut influencer significativement le pronostic cognitif post-chirurgical chez ces patients.

Finalement, la SPIR permet de recueillir des informations plus précises que l'IRMf quant aux changements hémodynamiques associés à l'activation cérébrale langagière. Comme la SPIR permet d'obtenir des données indépendantes sur les changements de concentration de HbO et de HbR, cette technique permet de détecter une déactivation cérébrale lorsqu'une diminution de HbO est accompagnée d'une augmentation de HbR. Ce type d'observation n'est pas possible en IRMf. La SPIR permet également de suivre le décours temporel des changements hémodynamiques de façon plus précise que l'IRMf. Ces informations permettent de mieux comprendre le fonctionnement langagier et de mieux définir la réorganisation fonctionnelle qui est observée chez un patient. Les résultats très positifs obtenus dans cette deuxième étude nous ont motivé à pousser plus loin notre investigation quant au potentiel de la SPIR à remplacer les techniques existantes pour la détermination de la latéralisation du langage auprès des enfants.

Dans cette optique, le troisième article rapporte une étude de cas d'un patient de neuf ans qui présentait une épilepsie temporale antérieure gauche. Cette étude visait à évaluer le potentiel de la SPIR à localiser non seulement le langage expressif, mais également le langage réceptif chez cet enfant. Le deuxième article de la présente thèse (Gallagher et al., 2007) ainsi que les travaux recensés dans la littérature (Kennan et al., 2002; Noguchi et al., 2002; Watanabe et al., 1998; Watson et al., 2004) ont montré le grand potentiel de la SPIR à investiguer la latéralisation du langage expressif chez des patients souffrant d'épilepsie. Toutefois, une évaluation exhaustive des fonctions langagières devrait permettre la localisation chez un même patient de son langage expressif et réceptif. En effet, comme des patrons de réorganisation fonctionnelle différents pourraient être observés pour le langage expressif et réceptif chez un patient, les deux réorganisations possibles doivent être prises en compte pour maximiser le pronostic cognitif et langagier post-chirurgical. À notre connaissance, cette étude est la première étude à rapporter une utilisation de la SPIR pour déterminer la latéralisation du langage expressif et du langage réceptif chez un jeune garçon qui ne pouvait être évalué par les autres techniques existantes. En effet, ce patient ne s'exprimait qu'en Yiddish et avait une compréhension très limitée de la langue anglaise. Cette barrière linguistique et la difficulté de l'enfant à rester immobile n'ont pas permis d'obtenir des résultats concluants à l'évaluation neuropsychologique, au TAI et à l'IRMf. Une technique alternative de localisation du langage était donc requise pour ce jeune patient qui était candidat à une chirurgie de l'épilepsie. Les résultats de la SPIR lors de la tâche de langage expressif ont montré

une activation dans l'aire de Broca gauche qui a également été rapportée ultérieurement lors d'une procédure de stimulation corticale intracrânienne. Un recrutement de l'aire de Wernicke a également été observé à la SPIR, montrant à nouveau la capacité de cette technique à mettre en évidence des patrons langagiers atypiques, reflétant probablement une réorganisation cérébrale fonctionnelle. Les résultats SPIR lors de la tâche de langage réceptif ont montré des activations des aires de Broca et de Wernicke ainsi que de leurs régions homologues situées dans l'hémisphère droit. Ces observations suggèrent une réorganisation cérébrale des aires du langage réceptif chez ce jeune patient. De plus, les données recueillies ont permis de suivre le décours temporel des changements hémodynamiques dans les régions d'intérêt, ce qui a permis de mieux comprendre les mécanismes cérébraux utilisés lors de l'exécution de ces tâches, ou du moins de soulever des questionnements pertinents à leur sujet. En somme, les résultats obtenus montrent que la SPIR a permis de localiser les aires de langage expressif et réceptif chez un enfant qui ne pouvait pas par ailleurs se soumettre avec succès aux autres techniques couramment utilisées.

Finalement, l'objectif de la quatrième et dernière étude consistait également à localiser les aires de langage chez un jeune patient candidat à une chirurgie de l'épilepsie, mais aussi à investiguer le potentiel de la SPIR, utilisée simultanément avec l'EEG, à localiser la zone épileptogène. Dans la littérature, certains auteurs rapportent le potentiel de la SPIR à localiser la zone épileptogène (Adelson et al., 1999; Haginoya et al., 2002; Sokol et al., 2000; Watanabe et al., 2000, 2002) chez des patients présentant une épilepsie partielle. Toutefois, dans ces études, un nombre restreint de canaux d'enregistrement était utilisé et les crises épileptiques enregistrées étaient en grande partie chimiquement induites. Dans la présente étude de cas, un nombre élevé de canaux de SPIR a été utilisé pour enregistrer les changements hémodynamiques engendrés par les crises épileptiques spontanées. Cette étude de cas constitue la première étude visant à utiliser l'enregistrement continu et simultané EEG-SPIR dans le but de localiser la zone épileptogène chez un enfant âgé de 10 ans.

Les résultats de la SPIR obtenus durant la tâche de fluence verbale ont montré clairement que le langage expressif de l'enfant était situé dans l'aire de Broca gauche. Pour ce qui est de la localisation de la zone épileptogène, les données enregistrées à l'aide de la SPIR ont démontré une activation cérébrale significative, caractérisée par une augmentation de HbO et une diminution de

HbR, dans la région frontale droite lors de la présence d'activité épileptique simultanée à l'EEG. Une excellente concordance a été obtenue entre ces résultats et ceux observés à la TEP, la TEMP, l'EEG-IRMf, l'EEG-MEG. De plus, l'électrocorticographie a confirmé la présence d'une zone épileptogène dans l'aire frontale droite. Ce jeune garçon a ainsi pu subir une cortectomie frontale droite et ne présente plus de crises épileptiques depuis l'intervention effectuée il y a maintenant 14 mois. De plus, aucun trouble langagier n'est apparu suite à la chirurgie. Bien que notre étude soit limitée à un seul patient, ces données sont encourageantes quant au potentiel de l'enregistrement simultané EEG-SPIR à localiser adéquatement et précisément la zone épileptogène chez un enfant. Finalement, cette étude constitue un autre exemple prometteur de l'application de la SPIR pour localiser les aires du langage chez un enfant qui présente une épilepsie réfractaire.

En somme, ces trois études de SPIR montrent le potentiel clinique important de cette technique d'imagerie auprès d'enfants présentant une épilepsie réfractaire. De façon complémentaire à d'autres procédures, certains centres hospitaliers font déjà appel au laboratoire d'imagerie optique de l'Hôpital Sainte-Justine afin d'évaluer la latéralisation des aires du langage chez de jeunes patients candidats à une chirurgie. Bien que de plus amples recherches soient nécessaires avant de remplacer le TAI par la SPIR, cette dernière technique détient un potentiel prometteur et est maintenant déjà utilisée auprès de patients ne pouvant subir de TAI. Cette technique pourrait donc être une alternative viable et efficace auprès de la population pédiatrique.

De façon générale, ces quatre études montrent la possibilité d'utiliser l'enregistrement de potentiels évoqués par EEG-HD et la SPIR afin d'étudier des processus langagiers et d'investiguer la latéralisation du langage. Ces techniques semblent adaptées et facilement utilisables auprès d'enfants et de patients qui présentent des troubles cognitifs ou comportementaux graves. Bien que des études subséquentes soient nécessaires, principalement en ce qui a trait à l'utilisation de la technique de PE enregistrés par EEG-HD pour localiser les fonctions langagières, ces thèmes de recherche sont prometteurs dans le développement d'outils cliniques de localisation du langage chez de jeunes patients souffrant d'épilepsie. En ce sens, différentes avenues de recherche seront proposées dans les sections ultérieures. Toutefois, afin de bien comprendre l'utilité et la pertinence de l'élaboration de ces recherches futures, les limites et critiques des études constituant la présente thèse seront d'abord présentées.

2. Critiques et limites des études

Dans l'ensemble, les résultats des quatre études présentées dans cette thèse ont fait avancer à différents degrés les connaissances, la recherche et le développement concernant les nouvelles techniques d'investigation de la latéralisation du langage à l'aide de potentiels évoqués enregistrés par EEG-HD et de la SPIR. Par ailleurs, ces techniques d'enregistrement de l'activité cérébrale et les protocoles qui leur sont rattachés présentent certaines limites que nous allons exposer afin d'identifier les améliorations qui pourraient être apportées.

L'évaluation de la latéralisation du langage à l'aide de l'analyse de potentiels évoqués reliés aux événements enregistrés par électrophysiologie à haute densité

L'expérimentation menée en électrophysiologie constituait la première étape menant vers l'utilisation de cette technique pour déterminer la latéralisation du langage. Les résultats préliminaires de cette étude montrent que les potentiels évoqués enregistrés par EEG-HD permet de mesurer dans certaines tâches, une composante sémantique, la N400, et que celle-ci peut être de nature verbale ou non verbale selon la tâche utilisée. En outre, les sources de deux composantes, la « N400 verbale » et la « N400 non verbale », sont distinctes. Les limites de cette étude sont d'abord liées au nombre relativement restreint de participants ($N = 9$) inclus dans l'étude. De plus, bien que l'échantillon ait été constitué d'adultes neurologiquement sains, une grande variabilité inter-individuelle a été mesurée - quant aux latences et amplitudes et distributions topographiques de la N400. Alors que certains de nos résultats étaient en accord avec ceux rapportés dans la littérature, certains autres ne concordent pas avec les résultats publiés antérieurement. Par exemple, dans la présente étude, aucune asymétrie inter-hémisphérique de la « N400 non verbale » n'a été obtenue, alors qu'une asymétrie gauche est généralement rapportée, à tout le moins dans la distribution topographique de cette composante. Ce résultat contradictoire pourrait être expliqué par la petite taille de notre échantillon et par la présence de différences interindividuelles entre les participants.

Une autre limite méthodologique de ce travail de recherche concerne le devis expérimental. Dans le paradigme utilisé, la « N400 verbale » est engendrée par un stimulus auditif (un mot), alors que la « N400 non verbale » est engendrée par un stimulus visuel (une image). Cette différence de modalité de présentation devrait engendrer des composantes perceptuelles précoces différentes dans chacune des tâches, ce qui pourrait avoir une influence sur les données spatio-temporelles de la N400. En général, la présentation d'une stimulation visuelle telle qu'une image pourrait engendrer, environ 80 à 100 msec suite à l'apparition de l'image, une composante C1 qui est une onde positive ou négative générée par le cortex visuel primaire et qui apparaît au niveau des électrodes centrales postérieures. L'amplitude et la latence de la C1 peuvent varier en fonction des paramètres de la stimulation tels que le contraste et la fréquence spatiale (Luck, 2005). Cette composante sensorielle est généralement suivie d'une P1, qui est une onde positive dont l'amplitude maximale est mesurée entre 100 et 130 msec suite à la stimulation aux électrodes couvrant les régions occipitales latérales. Cette composante peut être modulée en fonction de la direction de l'attention spatiale du participant et de son état de vigilance. Finalement, une N1 pourrait également être engendrée par la stimulation visuelle entre 150 et 200 msec post-stimulus et mesurée par les électrodes antérieures. Tout comme la P1, la N1 serait reliée à des processus d'attention spatiale et pourrait refléter un traitement de discrimination entre des stimuli. Par ailleurs, la présentation d'une stimulation auditive telle qu'un mot entendu, devrait engendrer des composantes électrophysiologiques auditives différentes de celles mesurées suite à une stimulation visuelle. En effet, une N1 est généralement enregistrées dans les régions fronto-centrales environ 75 msec après la stimulation auditive et serait reliée à des processus attentionnels recrutés par la stimulation. Bien que toutes deux soient liées à un traitement perceptuel précoce, la composante auditive N1 n'est pas la même composante que la composante visuelle N1, puisqu'elles ne partagent pas les mêmes caractéristiques morphologiques. Ainsi, dans l'étude présentée dans cette thèse, la présentation d'une image (stimulation visuelle) dans la tâche des sons de l'environnement et la présentation d'un mot entendu (stimulation auditive) dans la tâche lexicale engendreront des composantes précoces reliées au traitement sensoriel qui seront différentes (composantes sensorielles liées au traitement visuel dans la tâche des sons de l'environnement et composantes sensorielles liées au traitement auditif pour la tâche lexicale). Afin de réduire l'effet de ces composantes précoces sur les résultats des analyses de sources, un test T2 païré Hotelling a été appliqué pour chacune des tâches entre les solutions inverses (résultats des analyses de sources) calculées pour chacune des conditions. Ce test statistique est l'analogue multivarié du test-t de

student conventionnellement utilisé afin de comparer des données scalaires. Dans le cas présent, les solutions inverses ne sont pas composées de scalaires, mais d'une matrice de vecteurs estimés définissant l'orientation et la puissance des sources pour chacun des voxels (voir la section *methods : source analyses* de l'article 1, pages 41-42). En comparant, pour chacune des tâches de façon indépendante, les solutions inverses des conditions congrue et incongrue, le test T2 pairé Hotelling met en évidence les sources différentes entre les conditions. Comme les sources provenant des composantes précoces sont les mêmes entre les deux conditions d'une même tâche, ces sources n'apparaissent pas dans les résultats du test. Ainsi, il est possible de visualiser uniquement les générateurs cérébraux reliés au traitement de l'incongruité sémantique sans les sources pouvant être reliées au traitement sensoriel des stimuli. Dans une recension des écrits, Van Petten et Luka (2006) avaient d'ailleurs suggéré que la modalité de présentation du stimulus engendrant la « N400 verbale » (par exemple, un mot lu versus un mot entendu) pouvait influencer l'asymétrie hémisphérique de la topographie de cette composante. Par contre, Thierry et Price (2006) rapportent au contraire que cette différence de modalités de présentation ne devrait pas influencer les résultats des analyses de sources. En effet, ces auteurs ont montré, à l'aide de la TEP, que quelle que soit la modalité de présentation (auditive ou visuelle) des incongruités sémantiques, les activations cérébrales reliées respectivement à des incongruités verbales et non verbales étaient associées à des régions cérébrales distinctes et latéralisées, soit une activation dans l'hémisphère gauche pour la « N400 verbale » et une activation droite pour la « N400 non verbale ». Afin de s'assurer que la modalité de présentation n'a pas affecté les résultats des analyses de sources effectuées dans la présente étude, il serait intéressant de refaire une expérimentation impliquant des tâches qui seraient le plus possible comparables. Par exemple, pour les deux tâches (verbale et non verbale) et tout comme dans le paradigme proposé par Byrne et al. (1995), une image pourrait être présentée 700 msec avant le début du mot dans la tâche verbale et du son de l'environnement dans la tâche non verbale. Dans les deux tâches, verbale et non verbale, le stimulus auditif serait présenté alors que l'image serait toujours visible à l'écran. La durée du stimulus auditif varierait en fonction de la tâche. Finalement, l'image resterait à l'écran 500 msec suite à la fin du stimulus auditif (voir Figure 1). Pour la tâche des sons de l'environnement, les études pilotes ont démontré que la durée du son devait être plus longue que la durée moyenne des mots (684 msec dans la présente étude) pour que les participants atteignent un niveau de performance acceptable de 85% de réussite. Toutefois, la durée moyenne des sons à laquelle cette performance est atteinte n'a pas été quantifiée.

Ainsi, la durée minimale des sons de l'environnement devrait être déterminée dans une étude préliminaire. Tel qu'illustré dans la Figure 1, ces modifications rendraient les deux tâches semblables en tous points sauf pour la durée du stimulus auditif : les mots auraient une durée moyenne de 684 msec (comme dans la présente étude), et les sons de l'environnement auraient une durée constante préalablement déterminée. De cette façon, l'information sémantique contenue dans l'image et fournie au participant avant le début du son serait de même durée, et l'ordre des modalités de présentation des stimuli serait identique pour les deux tâches. Puisque le marqueur EEG pour identifier la N400 est placé au début du stimulus auditif, la durée de ce dernier ne devrait pas affecter la topographie de la composante. Le mot pouvant toutefois être reconnu plus rapidement que le son de l'environnement, on pourrait s'attendre à des différences de la latence de la N400.



Figure 1. Procédure proposée pour les tâches verbale et non verbale administrées lors d'un enregistrement EEG-HD.

Ces limites soulèvent des questions et soulignent la nécessité de pousser davantage la recherche dans ce domaine. De plus, comme cette étude constitue un premier pas dans l'élaboration ultime d'un nouvel outil impliquant l'analyse de PE enregistrés par EEG-HD pour évaluer la latéralisation des aires langagières chez les enfants épileptiques, d'autres travaux de recherche devront être complétés afin d'accroître progressivement les connaissances dans ce domaine. Les principales avenues de recherche envisagées pour évaluer le potentiel de l'EEG-HD à localiser les aires langagières seront présentées dans la section « Avenues futures de recherche ».

L'investigation de la localisation des fonctions langagières à l'aide de la spectroscopie près du spectre de l'infra-rouge

Les trois études réalisées à l'aide de la SPIR ont permis une avancée importante dans le développement d'une nouvelle technique d'investigation de la latéralisation du langage. En plus de montrer le potentiel et l'applicabilité de la SPIR pour localiser le langage expressif chez des adultes et des enfants souffrant d'épilepsie, le deuxième article a montré l'utilité de cette technique pour des enfants qui ne pouvaient pas être investigués par les autres techniques actuellement disponibles. Dans le troisième article, les résultats rapportés montrent pour la première fois l'examen du langage réceptif à l'aide de la SPIR. De plus, cette étude de cas a été menée auprès d'un enfant ne s'exprimant qu'en Yiddish, chez qui le TAI et l'IRMf n'avaient pu apporter de réponses concluantes quant à la localisation des fonctions langagières. Finalement, le dernier et quatrième article constitue un autre exemple de l'efficacité de la SPIR à évaluer la latéralisation du langage, mais révèle pour la première fois que cette technique, utilisée conjointement avec l'EEG, serait également efficace pour localiser la zone épileptogène chez un enfant, alors qu'un nombre important de canaux SPIR a été utilisé et que les crises épileptiques enregistrées survenaient spontanément, sans déclencheur pharmacologique. Ces études mettent donc en lumière l'efficacité et le potentiel de la SPIR à localiser les aires de langage expressif et réceptif, ainsi que la zone épileptogène chez des enfants présentant une épilepsie réfractaire. Cependant, les articles utilisant la SPIR présentés dans cette thèse n'incluent qu'un nombre restreint de participants. Il serait donc nécessaire de reproduire ces résultats chez une population plus large de patients. De plus, certaines limites techniques de la SPIR doivent être prises en considération quant à l'applicabilité de cette méthode pour l'investigation de la localisation du langage et de la zone épileptogène. En effet, la SPIR présente un ratio signal-bruit qui varie d'un individu à l'autre. Ce ratio variera en fonction du mouvement de la tête lors de l'enregistrement. L'importance de l'artéfact lié au mouvement dépendra toutefois de la stabilité avec laquelle les fibres sont maintenues sur le cuir chevelu. Ainsi, la qualité des sangles ou du casque utilisé pour maintenir les fibres optiques est très importante, principalement lors d'enregistrement faits auprès de populations pédiatriques ou cliniques. Le ratio signal-bruit variera également en fonction de l'épaisseur et de la densité du crâne et de la chevelure, ainsi que de la couleur des cheveux. Dans l'étude 2, les résultats d'un participant neurologiquement sain n'ont d'ailleurs pu être interprétés à cause de la grande quantité d'artéfacts présents dans le signal. Ces

derniers étaient probablement dus à sa chevelure épaisse et très foncée qui aurait absorbé une grande quantité de photons, diminuant ainsi considérablement le ratio signal-bruit. Toutefois, les données d'un seul des 11 participants ont dû être rejetées dans cette étude, puisque tous les autres présentaient un ratio signal-bruit adéquat. Enfin, le désavantage majeur de cette technique est la faible pénétration de la lumière (entre 3 et 5 cm) dans les tissus cérébraux, rendant impossible l'étude de structures profondes ou sous-corticales. Cependant, cette limite ne devrait pas avoir d'impact sur la localisation des régions langagières, puisqu'elles se situent principalement en surface, au niveau des aires corticales. Par contre, la localisation de la zone épileptogène pourrait être gênée par cette contrainte, puisque chez certains patients, l'activité épileptique provient de régions corticales profondes ou de structures sous-corticales. Chez ces patients, d'autres techniques d'imagerie, telles que l'IRMf ou la MEG, devront alors être utilisées.

3. Avenues futures de recherche

L'épilepsie est un trouble neurologique fréquemment diagnostiqué chez la population pédiatrique qui peut avoir des conséquences significatives sur le développement de l'enfant. Ainsi, la recherche sur cette affection est d'une importance capitale et peut avoir un impact sur une large population clinique. Les nouvelles technologies nous permettent de développer des approches novatrices, non invasives et beaucoup plus sécuritaires. Néanmoins, la recherche auprès de la population pédiatrique reste limitée et plus ardue. Bien que la présente thèse présente de nouvelles techniques d'investigation de la latéralisation du langage et de la localisation de la zone épileptogène applicable à de jeunes enfants, ces études soulèvent de nombreuses questions et ouvrent la porte à de nouvelles avenues de recherche.

D'abord, l'étude de potentiels évoqués reliés aux événements rapportée présente une méthodologie permettant de localiser les générateurs cérébraux de la N400 chez des adultes neurologiquement sains à l'aide d'un modèle bayésien d'analyses de sources. Une suite directe à cette étude serait d'évaluer la validité de ces résultats individuels d'analyses de sources en les comparant à des résultats de latéralisation du langage obtenus préalablement en IRMf chez chacun des participants. Cette étape permettrait d'avoir un protocole de recherche robuste facilitant

l'investigation de la latéralisation du langage chez un individu. Par la suite, l'application de ce protocole à un groupe de patients adultes présentant une épilepsie réfractaire permettrait d'évaluer l'applicabilité de ce modèle d'analyses de sources au tracé EEG enregistré auprès de cette population. Les résultats d'analyses de sources seraient ensuite comparés aux résultats obtenus au TAI et/ou à l'IRMf. Toutefois, les tracés EEG enregistrés auprès de patients avec épilepsie réfractaire contiennent fréquemment un nombre important d'artéfacts liés à l'activité épileptique inter-ictale (ex : pointes, polypointes, pointe-ondes, polypointe-ondes, pointes lentes). Ces anomalies inter-ictales peuvent être focales ou de nature généralisée et peuvent varier considérablement dans le temps chez un même patient ou entre différents patients. La survenue de ces artéfacts est généralement aléatoire, ce qui complique nettement les stratégies utilisées pour les éliminer du tracé EEG, ce qui doit être fait avant de procéder aux analyses de sources. Ainsi, une détection automatique ou semi-automatique, telle qu'utilisée pour détecter des artéfacts cardiaques ou liés aux mouvements oculaires, ne peut être utilisée. Une détection manuelle est donc nécessaire et consiste en une évaluation visuelle de chacun des essais et du rejet de chaque essai présentant un tel artéfact. Cette technique est donc très laborieuse. De plus, certains patients présentent à l'EEG une quantité très importante d'artéfacts liés à l'activité inter-ictale. Ainsi, l'élimination de tous les essais comportant un artéfact réduit considérablement le nombre d'essais pouvant être utilisés pour les analyses subséquentes. La tâche utilisée devrait donc comporter un nombre plus important d'essais lorsqu'elle est utilisée auprès d'une population épileptique afin de s'assurer qu'un nombre suffisant d'essais pourra être utilisé pour des fins d'analyse. L'utilisation des tâches et des analyses de sources présentées dans l'article 1 chez des participants présentant une épilepsie réfractaire permettrait ainsi de vérifier si ce modèle d'analyses de sources peut être utilisé avec succès avec des données EEG provenant de ce type de population clinique. Dans un dernier temps, le modèle d'analyses de sources pourrait être appliqué à des enfants avec une épilepsie réfractaire et leurs résultats seraient comparés à ceux obtenus au TAI. Cette série d'études de PE enregistrées par EEG-HD permettrait de développer graduellement une technique d'investigation de la latéralisation du langage facilement applicable à de jeunes enfants. Bien sûr, l'élaboration de modèles mathématiques et de programmes informatiques de traitement du signal EEG et d'analyses de sources est complexe, et requiert certainement la collaboration d'experts dans différentes spécialités de recherche telles que les neurosciences, les mathématiques, l'ingénierie et l'informatique. Ceci

constitue un bel exemple de recherche dans laquelle la collaboration et la multi-disciplinarité sont essentielles à l'avancée des connaissances.

Pour ce qui est des avenues de recherche impliquant la SPIR, une suite directe aux études présentées serait l'investigation des fonctions mnésiques chez des candidats à la chirurgie. De façon routinière, le TAI implique une évaluation du langage, mais également une investigation de la mémoire. Ainsi, le remplacement de cette technique par une autre procédure devra permettre d'obtenir de façon minimale les mêmes informations. L'investigation des fonctions mnésiques requiert l'enregistrement de l'hippocampe, qui est une structure corticale située dans la face médiane du lobe temporal. Cette structure est donc relativement profonde, ce qui pourrait limiter son enregistrement à l'aide de la SPIR, qui présente une limite quant à la pénétration des photons (voir section précédente : Critiques et limites des études). L'évaluation du potentiel de la SPIR à enregistrer l'activité hippocampique et à investiguer la mémoire chez des enfants épileptiques est d'une grande importance et est actuellement en cours dans le laboratoire d'imagerie optique de l'Hôpital Sainte-Justine en collaboration avec l'équipe de Dr Valdès Sosa du Centre des Neurosciences de La Havane. Encore une fois, le développement de modèles mathématiques et de techniques d'analyses des données permettant une amélioration du ratio signal/bruit est nécessaire et fait appel à des expertises diverses. Le développement d'un tel protocole mnésique permettrait éventuellement de remplacer complètement la TAI par la SPIR.

Une seconde avancée de recherche intéressante serait l'introduction d'enregistrements SPIR couvrant tout le scalp. Un nombre important de canaux serait alors nécessaire et le temps d'installation des fibres sur la tête du participant se verrait augmenté. Par ailleurs, l'ajout de canaux pourrait être très informateur chez des patients, qui présentent par exemple un patron de réorganisation fonctionnelle langagière atypique, c'est-à-dire n'impliquant pas l'aire de Broca, l'aire de Wernicke ou les régions homologues droites, qui sont les régions cérébrales ayant été enregistrées en SPIR dans les présentes études. Ces enregistrements étendus permettraient également une amélioration notable des études de localisation de la zone épileptogène, puisque le positionnement des fibres ne serait alors pas déterminé en fonction des informations sur la localisation de la zone ictale obtenues préalablement par d'autres techniques d'évaluation. Une telle investigation à l'aveugle permettrait d'éliminer chez certains patients la nécessité d'un

enregistrement invasif préchirurgical, ou du moins de réduire le nombre d'électrodes intracrâniennes utilisées lors de ce type d'enregistrement grâce à un positionnement plus précis de ces électrodes. Les risques d'infection, d'hémorragie et d'œdème cérébral seraient ainsi diminués.

Une autre avenue de recherche serait l'étude plus approfondie de la réorganisation fonctionnelle du langage par des enregistrements répétés effectués auprès de jeunes patients présentant une épilepsie temporale ou frontale gauche. Une étude longitudinale de ces patients permettrait de suivre l'évolution de la réorganisation du langage au cours du développement. De plus, avec un large groupe de patients, des relations entre certains patrons de réorganisation fonctionnelle et différents facteurs, tels que le type d'épilepsie, l'âge du début des crises et la médication, pourrait être identifiées. Un suivi clinique pré et post-chirurgical chez les participants devant subir une chirurgie pourrait également fournir de l'information sur les patrons de réorganisation fonctionnelle cérébrale et de plasticité cérébrale retrouvés fréquemment chez ces patients.

Comme il a été décrit dans l'introduction et dans les articles présentés dans cette thèse, chacune des techniques d'investigation de la latéralisation du langage possède des avantages et des limites. Les résolutions spatiale et temporelle, l'information mesurée ainsi que l'accessibilité au matériel et au personnel requis varient selon la technique utilisée. De plus, les contraintes méthodologiques de certains appareils et procédures restreignent parfois les populations pouvant être évaluées. Afin de pallier aux différentes limites de ces techniques, l'utilisation combinée de plusieurs techniques non invasives pouvant être complémentaires quant au recueil de l'information permettrait une évaluation préchirurgicale complète et fiable quant à la localisation des aires langagières et de la zone épileptogène chez de jeunes patients souffrant d'épilepsie. Ainsi, la technique parfaite d'investigation du langage et de localisation des zones épileptogènes réside peut-être en la combinaison de plusieurs techniques existantes et du savoir-faire des différents experts et centres de recherche oeuvrant dans ce domaine d'étude fascinant qui vise le bien-être du patient et l'amélioration de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

REFERENCES

Abou-Khalil, B. (2007) An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the Wada test and newer noninvasive alternatives. Epilepsia, 48, 442-455.

Adelson, P. D., Nemoto, E., Scheuer, M., Painter, M., Morgan, J., & Yonas, H. (1999). Noninvasive continuous monitoring of cerebral oxygenation periictally using near-infrared spectroscopy: a preliminary report. Epilepsia, 40(11), 1484-1489.

Alkire, M. T., Haier, R. J., Fallon, J. H., & Cahill, L. (1998). Hippocampal, but not amygdala, activity at encoding correlates with long-term, free recall of nonemotional information. Neurobiology, 95, 14506-14510.

Anderson, D. P., Harvey, S., Saling, M. M., Anderson, V., Kean, M., Abbott, D. F., Wellard, R. M., & Jackson, G. D. (2006). fMRI Lateralization of Expressive Language in Children with Cerebral Lesions. Epilepsia, 47(6), 998-1008.

Andoh, J., Artiges, E., Pallier, C., Riviere, D., Mangin, J. F., Cachia, A., Plaze, M., Pailliere-Martinot, M. L., & Martinot, J. L. (2006). Modulation of language areas with functional MR image-guided magnetic stimulation. Neuroimage, 29, 619-627.

Auchterlonie, S., Phillips, N. A., & Chertkow, H. (2002). Behavioural and electrical brain measures of semantic priming in patients with Alzheimer's disease : Implications for access failure versus deterioration hypotheses. Brain and Cognition, 48(2-3), 264-267.

Barkley, G. L., & Baumgartner, C. (2003) MEG and EEG in epilepsy. Journal of Clinical Neurophysiology, 20(3), 163-178.

Basic, S., Hajnsek, S., Poljakovic, Z., Basic, M., Culic, V., & Zadro, I. (2004). Determination of cortical language dominance using functional transcranial Doppler sonography in left-handers. Clinical Neurophysiology, 115(1), 154-160.

Beghi, M., Cornaggia, C. M., Frigeni, B., & Beghi, E. (2006). Learning disorders in epilepsy. Epilepsia, 47(suppl. 2), 14-18.

Benbadis, S. R., Dinner, D. S., Chelune, G. J., Piedmonte, M., & Lüders, H. O. (1995). Objective criteria for reporting language dominance by intracarotid amobarbital procedure. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 17, 682-690.

Benbadis, S. R., Binder, J. R., Swanson, S. J., Fischer, M., Hammeke, T. A., Morris, G. L., Frost, J. A., & Springer, J. A. (1998). Is speech arrest during the Wada testing a valid method for determining hemispheric representation of language? Brain and Language, 65, 441-446.

Benke, T., Köylü, B., Visani, P., Karner, E., Brenneis, C., Bartha, L., Trinka, E., Trieb, T., Felber, S., Bauer, G., Chemelli, A., & Willmes, K. (2006) Language lateralization in Temporal Lobe Epilepsy: A Comparison between fMRI and the Wada Test. Epilepsia, 47(8), 1308-1319.

Benson, R. R., Logan, W. J., Cosgrove, G. R., Cole, A. J., Jiang, H., LeSueur, L., L., Buchbinder, B. R., Rosen, B. R., & Caviness, V. S. (1996). Functional MRI localization of language in a 9-year-old child. Canadian Journal of Neurologic Sciences, 23, 213-219.

Berl, M. M., Balsamo, L. M., Xu, B., Moore, E. N., Weinstein, S. L., Conry, J. A., Pearl, P. L., Sachs, B. C., Grandin, C. B., Frattali, C., Ritter, F. J., Sato, S., Theodore, W. H., & Gaillard, W. D. (2005). Seizure focus affects regional language networks assessed by fMRI. Neurology, 65, 1604-1611.

Besson, M., & Kutas, M. (1993). The many facets of repetition : Acued-recall and event-related potential analysis of repeating words in same versus different sentence context. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 19(5), 1115-1133.

Beversdorf, D., Metzger, S., Nelson, D., Alonso, R., & Kight, J.. (1995). Single-word auditory stimulation and regional cerebral blood flow as studied by SPECT. Psychiatry Research, 61, 181-189.

Billingsley, R. L., McAndrews, M. P., Crawley, A. P., & Mikulis, D. J. (2001). Functional MRI of phonological and semantic processing in temporal lobe epilepsy. Brain, 124, 1218-1227.

Binder, J. R., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Morris, G. L., Mueller, W. M., Fischer, M., Bendadis, S., Frost, J. A., Rao, S. M., & Haughton, V. M. (1996). Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. Neurology, 46, 978-984.

Blume, W. T., Lüders, H. O., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde Boas, W., & Engel, J. (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology : report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia, 42(9), 1212-1218.

Boas, W. V. E. (1999). Juhn A. Wada and the sodium amytal test; the first (and last?) 50 years. Journal of the history of the neurosciences, 8(3), 286-292.

Boas, D. A., Gaudette, T., Strangman, G., Cheng, X., Marota, J. J. A., & Mandeville, J., B. (2001). The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics. Neuroimage, 10, 76-90.

Bookheimer, S. Y., Zeffiro, T. A., Blaxton, T., Malow, B. A., Gaillard, W. D., Sato, S., Kufta, C., Fedio, P., & Theodore, W. H. (1997). A direct comparison of PET activation and electrocortical stimulation mapping for language localization. Neurology, 48, 1056-1065.

Boon, P., Vandekerckhove, T., Achten, E., Thiery, E., Goossens, L., Vonck, K., D'Have, M., Van Hoey, G., Vanrumste, B., Legros, B., Defreyne, L., & De Reuck, J. (1999). Epilepsy surgery in Belgium, the experience in Gent. Acta Neurologica Belgica, 99, 256-265.

Borbély, K., Gjedde, A., Nyáry, I., Czirják, S., Donauer, N., & Buck, A. (2003). Speech activation of language dominant hemisphere: a single-photon emission computed tomography study. Neuroimage, 20, 987-994.

Bowyer, S. M., Moran, J. E., Weiland, B. J., Mason, K. M., Grennwald, M. L., Smith, B. J., Barkley, G. L., & Tepley, N. (2005). Language laterality determined by MEG mapping with MR-FOCUSS. Epilepsy and Behavior, 6, 235-241.

Bowyer, S. M., Moran, J. E., Mason, K. M., Constantinou, J. E., Smith, B. J., & Barkley, G. L. (2004). MEG localization of language-specific cortex utilizing MR-FOCUSS. Neurology, 62, 2247-2255.

Breier, J. I., Simos, P. G., Zouridakis, G., Wheless, J. W., Willmore, L. J., Constantinou, J. E. C., Maggio, W. W., & Papanicolaou, A. C. (1999). Language dominance by magnetic source imaging. Neurology, 53(5), 839-845.

Breier, J. I., Castillo, E. M., Simos, P. G., Billingsley-Marshall, R. L., Pataraja, E., Sarkari, S., Wheless, J. W., & Papanicolaou, A. C. (2005). Atypical language representation in patients with chronic seizure disorder and achievement deficits with magnetoencephalography. Epilepsia, 46(4), 540-548.

Breier, J. I., Simos, P. G., Wheless, J. W., Constantinou, J. E. C., Baumgartner, J. E., Venkataraman, V., & Papanicolaou, A. C. (2001). Language dominance in children as determined by magnetic source imaging and the intracarotid amobarbital procedure: a comparison. Journal of Child Neurology, 16(2), 124-130.

Breier, J. I., Simos, P. G., Zouridakis, G., & Papanicolaou, A. C. (2000). Lateralization of activity associated with language function using magnetoencephalography: a reliability study. Journal of Clinical Neurophysiology, 17(5), 503-510.

Broca, P. (1861). Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé suivies d'une observation d'aphémie. Bulletin de la Société Anatomique, 36, 330-357.

Byrne, J. M., Dyman, C. A., & Connolly, J. F. (1995). An innovative method to assess receptive vocabulary of children with cerebral palsy using event-related brain potentials. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 17(1), 9-19.

Camfield, C. S., & Camfield, P. R. (2007). Long-term social outcomes for children with epilepsy. Epilepsia, 48 (suppl. 9), 3-5.

Carpentier, A., Pugh, K. R., Westervelt, M., Studhol, E. C., Skrinjar, O., Thompson, J. L., Spencer, D. D., & Constable R. T. (2001). Functional MRI of language processing: dependence on input modality and temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 42, 1241-1254.

Castillo, E. M., Simos, P. G., Venkataraman, V., Breier, J. I., Wheless, J. W., & Papanicolaou, A. C. (2001). Mapping of expressive language cortex using magnetic source imaging. Neurocase, 7, 419-422.

Chiron, C. (2004). L'imagerie fonctionnelle chez l'enfant. Revue Neurologique (Paris), 160(Hors Série 1), 131-137.

Christensen, J., Vestergaard, M., Mortensen, P., B., Sidenius, P., & Agerbo, E. (2007). Epilepsy and risk of suicide : a population-based case-control study. Lancet Neurology, 6, 693-698.

Cohen, L. B. (1973). Changes in neuron structure during action potential propagation and synaptic transmission. Physiological Reviews, 53(2), 373-418.

Connolly, J. F., Byrne, J. M., & Dyman, C. A. (1995). Assessing adult receptive vocabulary with event-related potentials : an investigation of cross-modal and cross-form priming. Journal of clinical and experimental neuropsychology, 17(4), 548-565.

Connolly, J. F., D'arcy, R. C. N., Newman, R. L., & Kemps, R. (2000). The application of cognitive event-related brain potentials (ERPs) in language-impaired individuals : review and case studies. International Journal of Psychophysiology, 38, 55-70.

Cross, J. H. (2002). Epilepsy surgery in childhood. Epilepsia, 43, Suppl.3, 65-70.

Cummings, A., Ceponiene, R., Koyama, A., Saygin, A. P., Townsend, J., & Dick, F. (2006). Auditory semantic networks for words and natural sounds. Brain Research, 1115, 92-107.

D'Arcy, R. C. N., Connolly, J. F., Service, E., Hawco, C. S., & Houlihan, M. E. (2004). Separating phonological and semantic processing in auditory sentence processing: a high-resolution event-related brain potential study. Human Brain Mapping, 22, 40-51.

D'Arcy, R. C. N., Service, E., Connolly, J. F., & Hawco, C. S. (2005). The influence of increased working memory load on semantic neural systems: a high-resolution event-related potential study. Cognitive Brain Research, 22, 177-191.

Deblaere, K., Backes, W. H., Hofman, P., Vandemaele, P., Boon, P. A., Vonck, K., Boon, P., Troost, J., Verneulen, J., Wilmink, J., Achten, E., & Aldenkamp, A. (2002). Developong a comprehensive presurgical functional MRI protocol for patients with intractable temporal lobe epilepsy: a pilot study. Neuroradiology, 44, 667-673.

De Boer, H., M., Mula, M., & Sander, J., W. (2008). The global burden and stigma of epilepsy. Epilepsy and Behavior, in press.

Deppe, M., Knecht, S., Papke, K., Lohmann, H., Fleischer, H., Heindel, W., Ringelstein, E. B., Henningsen, H. (2000). Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 20(2), 263– 268.

Desmond, J. E., Sum, J. M., Wagner, A. D., Demb, J. B., Shear, P. K., Glover, G. H., Gabrieli, J. D. E., & Morrell, M. J. (1995). Functional MRI measurement of language lateralization in Wada test patients. Brain, 118, 1411-1419.

Dodrill, C. B. (1993). Neuropsychology. In J. Laidlaw, A. Richens, & D. Chadwick (4^{ième} ed.), A textbook of epilepsy (pp. 459-473). Londres : Churchill Livingstone.

Duncan, J. D., Moss, S. D., Bandy, D. J., Manwaring, K., Kaplan, A. M., Reiman, E. M., Chen, K., Lawson, M. A., Wodrich, D. L. (1997). Use of positron emission tomography for presurgical localization of eloquent brain areas in children with seizures. Pediatric Neurosurgery, 26 (3), 144-156.

Dunn, L. M., & Dunn, L. M. (1981). Peabody Picture Vocabulary Test-Revised. Circle Pines, MN: American Guidance Service.

Engel, J. (2006). Report of the ILAE Classification Core group. Epilepsia, 47(9), 1558-1568.

Epstein, C. M., Lah, J. J., Meador, K., Weissman J. D., Gaitan, L. E., & Dihenia, B. (1996). Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. Neurology, 47, 1590-1593.

Epstein, C. M., Meador, K., Loring, D. W., Wright, R. J., Weissman, J. D., Sheppard, S., Lah, J. J., Puhlovich, F., Gaitan, L. E., & Davey, K. R. (1999). Localization and characterization of speech arrest during transcranial magnetic stimulation. Clinical Neurophysiology, 110, 1073-1079.

Epstein, C. M., Woodard, J. L., Stringer, A. Y., Bakay, R. A. E., Henry, T. R., Pennell, P. B., & Litt, B. (2000) Repetitive transcranial magnetic stimulation does not replicate the Wada test. Neurology, *55*, 1025-1027.

Fabiani, M., Gratton, G., & Corballis, P. M. (1996). Noninvasive near infrared optical imaging of human brain function with subsecond temporal resolution. Journal of Biomedecine and Optic, *1*(4), 387-398.

Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia, *46*(4), 470-472.

Flitman, S. S., Grafman, J., Wassermann, E. M., Cooper, V., O'Grady, J., Pascual-Leone, A., & Hallett, M. (1998). Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. Neurology, *50*, 175-181.

Fogelson, N., Loukas, C., Brown, J., & Brown, P. (2004). A common N400 EEG component reflecting contextual integration irrespective of symbolic form. Clinical Neurophysiology, *115*, 1349-1358.

Frenc-Mestre, C., Besson, M., & Pynte, J. (1997). Finding the locus of semantic satiation : an electrophysiological attempt. Brain and Language, *57*(3), 406-422.

Gaillard, W. D., Balsamo, L., Xu, B., McKinney, C., Papero, P. H., Weinstein, S., Conry, J., Pearl, P. L., Sachs, B., Sato, S., Vezina, L. G., Frattali, C., Theodore, W. H. (2004). fMRI language task panel improves determination of language dominance. Neurology, *63*(8), 1403-8.

Gaillard, W. D., Bookheimer, S. Y., Hertz-Pannier, L., & Blaxton, T. A. (1997). The non-invasive identification of language function. Neurosurgery Clinics of North America, *8*(3), 321-335.

Gallagher, A., & Lassonde, M. (2005). Neuropsychologie de l'épilepsie infantile. Psychologie Canadienne, *46* (4), 223-234.

Gallagher, A., & Lassonde, M. (2006). Profil mnésique des épilepsies généralisées. Épilepsie et Mémoire, *18*, 74-82

Gallagher, A., & Lassonde, M. (sous presse). Neuropsychologie de l'épilepsie du lobe frontal chez l'enfant. Dans I. Jambaqué (éds.), L'enfant épileptique. Approches développementale, cognitive et clinique. Marseille : Solal.

Ganis, G., Kutas, M., & Sereno, M. I. (1996). The search for "common sense": An electrophysiological study of the comprehension of words and pictures in reading. Journal of Cognitive Neuroscience, 8(2), 89-106.

Gratton, G. (1997). Attention and probability effects in the human occipital cortex: an optical imaging study. Neuroreport, 8, 1749-1753.

Gratton, G., & Fabiani, M. (2001a). Shedding light on brain function : the event-related optical signal. Trends in Cognitive Sciences, 5(8), 357-363.

Gratton, G., & Fabiani, M. (2001b). The event-related optical signal: a new tool for studying brain function. International Journal of Psychophysiology, 42(2), 109-121.

Gratton, G., & Fabiani, M. (2007). Optical imaging of brain function. In: Parasuraman R, Rizzo M., editors. Neuroergonomics: The Brain at Work. Cambridge, MA: Oxford University Press; p. 65-81.

Haag, A., Preibisch, C., Sure, U., Knake, S., Heinze, S., Krabow, K., Rosenow, F., & Hamer, H. M. (2006). Right hemispheric language dominance in a right-handed male with a right frontal tumor shown by functional transcranial Doppler sonography. Epilepsy and Behavior, 8, 336-340.

Haginoya, K., Munakata, M., Kato, R., Yokoyama, H., Ishizuka, M., & Iinuma, K. (2002). Ictal cerebral haemodynamics of childhood epilepsy measured with near-infrared spectrophotometry. Brain, 125, 1960-1971.

Halgren, E., Dhond, R. P., Christensen, N., Van Petten, C., Marinkovic, K., Lewine, J. D., & Dale, A. M. (2002). N400-like magnetoencephalography response modulated by semantic context, word frequency, and lexical class in sentences. Neuroimage, 17, 1101-1116.

Halsey, J., H. (1990). Effect of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler. Stroke, 21, 1573-1578.

Helenius, P., Salmelin, R., Service, E., & Connolly, J. F. (1998). Distinct time courses of word and context comprehension in the left temporal cortex. Brain, 121, 1133-1142.

Helenius, P., Salmelin, R., Service, E., & Connolly, J. F. (1999). Semantic cortical activation in dyslexic readers. Journal of Cognitive Neuroscience, 11(5), 535-550.

Helmstaedter, C., Kurthen, M., Linke, D. B., & Elger, C. E. (1997). Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies : relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. Brain and Cognition, 33, 135-150.

Hernandez, M. T., Sauerwein, H. C., Jambaqué, I., De Guise, E., Lussier, F., Lortie, A., Dulac, O., & Lassonde, M. (2002). Deficits in executive functions and motor coordination in children with frontal lobe epilepsy. Neuropsychologia, 40, 384-400.

Hintz, S. R., Benaron, D. A., Siegel, A. M., Zourabian, A., Stevenson, D. K., & Boas, D. A. (2001). Bedside functional imaging of the premature infant brain during passive motor activation. Journal of Prenatal Medicine, 29, 335-343.

Hirata, M., Kato, A., Taniguchi, M., Saitoh, Y., Ninomiya, H., Ihara, A., Kishima, H., Oshino, S., Baba, T., Yorifuji, S., & Yoshimine, T. (2004). Determination of language dominance with synthetic aperture magnetometry : comparison with the Wada test. Neuroimage, 23, 46-53.

Holcomb, P. J. (1993). Semantic priming and stimulus degradation: implications for the role of the N400 in language processing. Psychophysiology, 30, 47-61.

Hunter, K. E., Blaxton, T. A., Bookheimer, S. Y., Figlozzi, C., Gaillard, W. D., Grandin, C., Anyanwu, A., & Theodore, W. H. (1999). 15O water positron emission tomography in language localization : A study comparing positron emission tomography visual and computerized region of interest analysis with the Wada test. Annals of Neurology, 45, 662-665.

Jambaqué, I., Lassonde, M., & Dulac, O. (Éd.). (2001). Neuropsychology of childhood epilepsy. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Jennum, P., Friberg, L., Fuglsang-Frederiksen, A., & Dam, M. (1994). Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. Neurology, 44, 269-273.

Jost, K., Hennighausen, E., & Rosler, F. (2004). Comparing arithmetic and semantic fact retrieval: effects of problem size and sentence constraint on event-related brain potentials. Psychophysiology, 41(1), 46-59.

Kamada, K., Takeuchi, F., Kuriki, S., Todo, T., Morita, A., & Sawamura, Y. (2006). Dissociated expressive and receptive language function on magnetoencephalography, functional magnetic resonance imaging, and amobarbital studies. Journal of Neurosurgery, 104, 598-607.

Kanemoto, K., Kawasaki, J., Takenouchi, K., Hayashi, K., Kubo, H., Morimura, T., & Takeuchi, J. (1999). Lateralized memory deficits on the Wada test correlate with the side of lobectomy only for patients with unilateral medial temporal lobe epilepsy. Seizure, 8, 471-475.

Kennan, R. P., Kim, D., Maki, A., Koizumi, H., & Constable, R. T. (2002). Non-invasive assessment of language lateralization by transcranial near infrared optical topography and functional MRI. Human Brain Mapping, 16, 183-189.

Killgore, W. D. S., Glosser, G., Casasanto, D. J., French, J. A., Alsop, D. C., & Detre, J. A. (1999). Functional MRI and the Wada test provide complementary information for predicting post-operative seizure control. Seizure, 8, 450-455.

Knake, S., Haag, A., Hamer, H.M., Dittmer, C., Bien, S., Oertel W.H., & Rosenow, F. (2003). Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy : a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. Neuroimage, 19, 1228-1232.

Knake, S., Haag, A., Pilgramm, G., Dittmer, C., Reis, J., Abmann, H., Oertel W. H., Rosenow, F., & Hamer, H. M. (2006). Language dominance in mesial temporal lobe epilepsy : a functional transcranial Dopple sonography study of brain plasticity. Epilepsy and Behavior, 9, 345-348.

Knecht, S., Deppe, M., Ebner, A., Henningsen, H., Huber, T., Jokeit, H. & Ringelstein, E. B. (1998a). Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography : A comparison with the Wada test. Stroke, 29, 82-86.

Knecht, S., Deppe, M., Ringelstein, E. B., Wirtz, M., Lohmann, H., Dräger, B., Huber, T., & Henningsen, H. (1998b). Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralization. Stroke, 29, 1155-1159.

Knecht, S., Drager, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Floel, A., Ringelstein, E. B., Henningsen, H. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. Brain, 123(12), 2512-2518.

Koizumi, H., Yamashita, Y., Maki, A., Yamamoto, T., Ito, Y., Itagaki, H., & Kennan, R. (1999). Higher order brain function analysis by transcranial dynamics near-infrared spectroscopy imaging, Journal of Biomedecine and Optic, 4, 403-413.

Krach, S., & Hartje, W. (2006). Comparison of hemispheric activation during mental word and rhyme generation using transcranial Doppler sonography. Brain and Language, 96, 269-279.

Kutas, M., & Van Petten, C. (1988). Event-related brain potential studies of language. Advances in Psychophysiology, 3, 139-187.

Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1980a). Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. Science, 207(4427), 203-205.

Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1980b). Event-related brain potentials to semantically inappropriate and surprisingly large words. Biological Psychology, 11(2), 99-116.

Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1982). The lateral distribution of event-related potentials during sentence processing. Neuropsychologia, 20(5), 579-590.

Lassonde, M. (2001). Neuropsychological and psychological impact of seizure disorders on children. Advances Studies in Medecine : Proceedings, 1 (4), 166-172.

Lassonde, M., Sauerwein, H. C., Gallagher, A., Thériault, M., & Lepore, F. (2006). Neuropsychology: traditional and new methods of investigation. Epilepsia, 47(suppl. 2), 9-13.

Lassonde, M., & Jambaqué, I. (2001). Évaluation neuropsychologique chez l'enfant épileptique. Épilepsie, 13 (HS 1), 19-22.

Lebrun, N., Clochon, P., Etevenon, P., Lambert, J., Baron, J. C., & Eustache, F. (2001). An ERD mapping study of the neurocognitive processes involved in the perceptual and semantic analysis of environmental sounds and words. Brain Research and Cognitive Brain Research, 11(2), 235-248.

Lee, D., Sawrie, S. M., Simos, P. G., Killen, J., & Knowlton, R. C. (2006). Reliability of language mapping with magnetic source imaging in epilepsy surgery candidates. Epilepsy and Behavior, 8, 742-749.

Lehéricy, S., Cohen, L., Bazin, B., Samson, S., Giacomini, E., Rougetet, R., Hertz-Pannier, L., Le Bihan D., Marsault, C., & Baulan, M. (2000). Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. Neurology, 54, (8), 1625-1633.

Liebert, A., Wabnitz, H., Steinbrink, J., Moller, M., MacDonald, R., Rinneberg, H., Villringer, A., & Obrig, H. (2006). Bed-side assessment of cerebral perfusion in stroke patients based on optical monitoring of a dye bolus by time-resolved diffuse reflectance. Neuroimage, 24, 426-435.

Lippé, S., & Lassonde, M. (2002). Conséquences neuropsychologiques de la chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant. Épilepsies, 14, 33-39

Lippé, S., Sauerwein, H. C., & Lassonde, M. (2004). La neuropsychologie de l'enfant épileptique. Dans Pierre Nolin & Jean-Paul. Laurent (Éds.), La neuropsychologie de l'enfant épileptique (pp. 135-162). Québec : Presses de l'Université du Québec.

Lohmann, H., Dräger, B., Müller-Ehrenberg, S., Deppe, M., & Knecht, S. (2005). Language lateralization in young children assessed by functional transcranial Doppler sonography. Neuroimage, 24, 780-790.

Lohmann, H., Ringelstein, E. B., & Knecht, S. (2006). Functional transcranial Doppler sonography. Dans RW Baumgartner (Éd.). Handbook on Neurovascular Ultrasound. Front Neurol Neurosci. Basel, Volume 21, pp. 251-260.

Loring, D. W., Meador, K. J., Lee, G. P., Murro, A. M., Smith, J. R., Flanigin, H. F., Gallagher, B. B., & King, D. W. (1990). Cerebral language lateralization: evidence from intracarotid amobarbital testing. Neurosciencologia, 28(8), 831-838.

Loring, D. W., Lee, G. P., & Meader, K. J. (1994). Intracarotid amobarbital (WADA) assessment. Dans A. R. Wyler, & B. P. Hermann (Éd.), The surgical management of epilepsy (pp. 97-110). Stoneham: Butterworth-Heinemann.

Lortie, A. (2007). Chapitre 2: Les types d'épilepsie. Dans Anne Lortie & Michel Vanasse (Éds). L'épilepsie che l'enfant et l'adolescent (pp. 25-50). Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine.

Luck, S. J. (Éd.). (2005). The event-related potential technique in cognitive Neurosciences. Cambridge: MIT Press.

Maki, A., Yamashita, Y., Watanabe, Y., & Koizumi, H. (1996). Visualizing human motor activity by using non-invasive optical topography. Frontiers in Medecine and Biology in England, 7, 285-297.

Markus, H. S., & Boland, M. (1992). « Cognitive activity » monitored by non-invasive measurement of cerebral blood flow velocity and its application to the investigation of cerebral dominance. Cortex, 28(4), 575-581.

Marsh, W. R. (1995). Epilepsy surgery. Epilepsy, 5(4), 729-738.

O'Donohoe, N. V. (Éd.). (1979). Epilepsies of childhood. Londres : Butterworth & Co (Publishers) Ltd.

Milner, B., Branch, C., & Rasmussen, T. (1962). Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. Transactions of American Neurology Association, 87, 224-226.

Nariai, T., Senda, M., Ishii, K., Maehara, T., Wakabayashi, S., Toyama, H., Ishiwata, K., & Hirakawa, K. (1997). Three-Dimensional imaging of cortical structure, function and glioma for tumor resection. The Journal of Nuclear Medicine, 38(10), 1563-1568.

Noguchi, Y., Takeuchi, T., & Sakai, K. L. (2002). Lateralized activation in the inferior frontal cortex during syntactic processing: event-related optical topography study. Human Brain Mapping, 17, 89-99.

Orgs, G., Lange, K., Dombrowski, J. H., & Heil M (2006). Conceptual priming for environmental sounds and words: an ERP study. Brain and Cognition, 62(3), 267-272.

Orgs, G., Lange, K., Dombrowski, J. H., & Heil, M. (2007). Is conceptual priming for environmental sounds obligatory? International Journal of Psychophysiology, 65, 162-166.

Otha, Y., Nariai, T., Ishii, K., Ishiwata, K., Senda, M., Okeda, R., Ohno, K., & Hirakawa, K. (2003). Meningio-angiomas in a patient with focal epilepsy : value of PET in diagnoses and preoperative planning of surgery. Acta Neurochirurgica, 145, 587-591.

Papanicolaou, A. C., Simos, P. G., Castillo, E. M., Breier, J. I., Sarkari, S., Patariaia, E., Billingsley, R. L., Buchanan, S., Wheless, J. W., Maggio, V., & Maggio, W. W. (1999). Magnetocephalography: a noninvasive alternative to the Wada procedure. Journal of Neurosurgery, 100(5), 867-876.

Papanicolaou, A. C., Simos, P. G., Breier, J. I., Zouridakis, G., Willmore, L. J., Wheless, J. W., Constantinou, J. E. C., Maggio, W. W., & Gormley, W. B. (1999). Magnetoencephalographic mapping of the language-specific cortex. Journal of Neurosurgery, 90, 85-93.

Pardo, J. V., & Fox, P. T. (1993). Preoperative assessment of the cerebral hemispheric dominance for language with CBF PET. Human Brain Mapping, 1, 57-68.

Pascual-Leone, A., Gates, J. R., & Dhuna, A. (1991). Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. Neurology, 41, 697-702.

Patariaia, E., Simos, P. G., Castillo, E. M., Billingsley-Marshall, R. L., McGregor, A. L., Breier, J. I., Sarkari, S., & Papanicolaou, A. C. (2004). Reorganization of language-specific cortex in patients with lesions or mesial temporal epilepsy. Neurology, 63(10), 1825-1832.

Patariaia, E., Billingsley-Marshall, R. L., Castillo, E. M., Breier, J. I., Simos, P. G., Sarkari, S., Fitzgerald, M., Clear, T., & Papanicolaou, A. C. (2005). Organization of receptive language-specific cortex before and after left temporal lobectomy. Neurology, 64, 481-487.

Pelletier, I., Sauerwein, H. C., Lepore, F., St-Amour, D., & Lassonde, M. (2007). Non-invasive alternatives to the Wada test in presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients. Epileptic Disorders, 9(2), 111-126.

Phillips, N., & Lesperance, D. (2003). Breaking the waves : Age differences in electrical brain activity when reading text with distractors. Psychology and Aging, 18(1), 126-139.

Polich, J. (1985). N400s from sentences, semantic categories, number and letter strings. Bulletin of the Psychonomic Society, 23(4), 361-364.

Poline, J. B., Vandenberghe, R., Holmes, A. P., Friston, K. J., & Frackowiak, R.S. J. (1996). Reproducibility of PET activation studies : lessons from multi-center european experiment. Neuroimage, 4, 34-54.

Pujol, J., Deus, J., Losilla, J.M., & Capdevilla, A. (1999). Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. Neurology, 52, 1038-1043.

Radeau, M., Besson, M., Fonteneau, E., & Castro, S. L. (1998). Semantic, repetition and rime priming between spoken words : behavioral and electrophysiological evidence. Biological Psychology, 48(2), 183-204.

Rihs, F., Sturzenegger, M., Gutbrod, K., Schroth, G., & Mattle, H. P. (1999). Determination of language dominance : Wada test confirms functional transcranial Doppler sonography. Neurology, 52(8), 1591-1596.

Risse, G. L., Gates, J. R., & Fangman, M. C. (1997). A reconsideration of bilateral language representation based on the intracarotid amobarbital procedure. Brain and Cognition, 33(1), 188-132.

Rouleau, I., Robidoux, J., Labrecque, R., & Denault, C. (1997). Effect of focus lateralization on memory assessment during the intracarotid amobarbital procedure. Brain and Cognition, 33, 224-241.

Ryvlin, P., & Mauguière, F. (2004). L'imagerie fonctionnelle chez l'adulte. Revue Neurologique (Paris), 160(Hors Série 1), 117-130.

Salmelin, R., Hari, R., Lounasmaa, O. V., & Sams, M. (1994). Dynamics of brain activation during picture naming. Nature, 368 (6470), 463-465.

Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., & Freund, H. J. (2000). Single word reading in developmental slutterers and fluent speakers. Brain, 123, 1184-1202.

Sauerwein, C. H. (2001). Quality of life in epileptic children. In I. Jambaqué, M. Lassonde, & O. Dulac (Éd.), Neuropsychology of childhood epilepsy (pp. 275-285). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Sauerwein, H. C., Gallagher, A., & Lassonde, M. (2005). Neuropsychological deficits in children with temporal lobe epilepsy. Dans A. Arzimanoglou, A. Aldenkamp, H. Cross, M. Lassonde, S.L. Moshé et B. Schmitz (éds.), Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. (pp. 1-12). Montrouge: Éditions John Libbey Eurotext.

Schacter, S. C. (2003). Management of chronic epilepsy. Internet: Up To Date.

Simos, P. G., Basile, L. F. H., & Papanicolaou, A. C. (1997). Source localization of the N400 response in a sentence-reading paradigm using evoked magnetic fields and magnetic resonance imaging. Brain Research, 762, 29-39.

Simos, P. G., Breier, J. I., Maggio, W. W., Gormley, W. B., Zouridakis, G., Willmore, L. J., Wheless, J. W., Constantinou, J. E. C., & Papanicolaou, A. C. (1999). Atypical temporal lobe language representation :MEG and intraoperative stimulation mapping correlation. Neuroreport, 10, 139-142.

Simos, P. G., Breier, J. I., Zouridakis, G., & Papanicolaou, A. C. (1998). Identification of language-specific brain activity using magnetoencephalography. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 20, 706-722.

Simos, P. G., Papanicolaou, A. C., Breier, J. I., Wheless, J. W., Constantinou, J. E., Gormley, W. B., & Maggio, W. W. (1999b). Localization of language-specific cortex by using magnetic source imaging and electrical stimulation mapping. Journal of Neurosurgery, 91(5), 787-796.

Smith, M. L. (2001). Presurgical neuropsychological assessment. In I. Jambaqué, M. Lassonde, & O. Dulac (Éd.), Neuropsychology of childhood epilepsy (pp. 207-2). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Smith, ML, Gallagher, A, Lassonde, M. (sous presse) Chapter 33: Cognitive Deficits in Children with Epilepsy. In H. Cross, M. Duchowney, T. Glauser, E. Hirsch, A Arzimanoglou (ed.), Medical and Surgical Treatment of Peadiatric Epilepsy. New York: McGraw-Hill.

Sokol, D. K., Markand, O. N., Daly, E. C., Luerseen, T. G., & Malkoff, M. D. (2000). Near infrared spectroscopy distinguishes seizure types. Seizure, 9, 323-327.

Spreer, J., Arnold, S., Quiske, A., Wohlfarth, R., Ziyeh, S., Altenmüller, D., Herpers, M., Kassubek, J., Klisch, J., Steinhoff, B. J., Honegger, J. Schulze-Bonhage, A., & Schumacher, M. (2002). Determination of hemisphere dominance for language: comparison of frontal and temporal fMRI activation with intracarotid amytal testing. Neuroradiology, 44, 467-474.

Springer, J. A., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Frost, J. A., Bellgowan, P. S. F., Brewer, C. C., Perry, H. M., Morris, G. L., & Mueller W. M. (1999). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: A functional MRI study. Brain, 122, 2033-2045.

Tatlidil, R., Xiong, J., & Luther, S. (2000). Presurgical lateralization of seizure focus and language dominant hemisphere with O-15 water PET imaging. Acta Neurologica Scandinavica, 102, 73-80.

Thierry, G., & Price, C. (2006). Dissociating verbal and nonverbal conceptual processing in the human brain. Journal of Cognitive Neuroscience, 18(6), 1018-1028.

Trenerry, M. R., & Loring, D. W. (1995). Intracarotid amobarbital procedure. Epilepsy, 5(4), 721-728.

Urbach, H., Klemm, E., Linke, D. B., Behrends, K., Biersack, H. J., Schramm, J., & Schild, H. H. (2001). Posterior cerebral artery Wada test : sodium amytal distribution and functional deficits. Neuroradiology, 43, 290-294.

Vadikolias, K. M., Artemis, N. D., Mitsias, P. D., Heliopoulos, J. N., Tripsianis, G. A., Vadikolia, C. M., Proios, H. S., Serdari, A. E., Piperidou, C. N., & Milonas, I. A. (2007). Evaluation of the stability of blood flow over time in the dominant hemisphere : a functional transcranial Doppler study. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 27(11), 1870-1877.

Van Berkum, J. J. A., Hagoort, P., & Brown, C. M. (1999). Early referential context effects in sentence processing: Evidence from event-related brain potentials. Journal of memory and language, 41, 147-182.

Van Petten, C., & Luka, B. J. (2006). Neural localization of semantic context effects in electromagnetic and hemodynamic studies. Bain and Language, 97, 279-293.

Van Petten, C., & Rheinfelder, H. (1995). Conceptual relationships between spoken words and environmental sounds: event-related brain potential measures. Neuropsychologia, 33(4), 485-508.

Villringer A., & Chance B. (1997). Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. Trends in Neuroscience, 20, 435-442.

Villringer, A., Plank, J., Hock, C., Schleinkofer, L., & Dirnagl, U. (1993). Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in adults. Neuroscience Letters, *154*, 101-104.

Wada, J., & Rasmussen, T. (1960). Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: Experimental and clinical observations. Journal of Neurosurgery, *17*, 266-282.

Wassermann, E. M., Blaxton, T. A., Hoffman, E. A., Berry, C. D., Oletsky, H., Pascua-Leone, A., & Theodore, W. H. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dominant hemisphere can disrupt visual naming in temporal lobe epilepsy patients. Neuropsychologia *37*, 537-44.

Wasterlain, C., G., & Treiman, D., M. (2006). Status Epilepticus :mechanisma and management. (Éds). Boston : MIT Press.

Watanabe, E., Maki, A., Kawaguchi, F., Takashiro, K., Yamashita, Y., Koizumi, K. & Mayanagi, Y. (1998). Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. Neuroscience Letters, *256*, 49-52.

Watanabe, E., Maki, A., Kawaguchi, F., Yamashita, Y., Koizumi, H., & Mayanagi, Y. (2000). Non-invasive cerebral blood volume measurement during seizure using multichannel near infrared spectroscopy topography. Journal of Biomedecall Optics, *5*, 287-290.

Watanabe, E., Nagahori, Y. & Mayanagi, Y. (2002). Focus diagnosis of epilepsy using near-infrared spectroscopy. Epilepsia, *43*(Suppl. 9), 50-55.

Watson, N. F., Dodrill, C., Farrell, D., Holmes, M. D., & Miller, J. W. (2004). Determination of language dominance with near-infrared spectroscopy: comparison with the intracarotid amobarbital procedure. Seizure, *13*, 399-402.

Wilcox, T., Bortfeld, H., Woods, R., Wruck, E., & Boas, D. A. (2005). Using near-infrared spectroscopy to assess neural activation during object processing in infants. Journal of Biomedical Optics, *10*, 11010.

Wilcox, T., Bortfeld, H., Woods, R., Wruck, E., & Boas, D. A. (2008). Hemodynamic response to featural changes in the occipital and inferior temporal cortex in infants: a preliminary methodological exploration. Developmental Science, *11*, 361-370.

Woermann, F. G., Jokeit, H., Luerding, R., Freitag, H., Schulz, R., Guertler, S., Okujava, M., Wolf, P., Tuxhorn, I., & Ebner, A. (2003). Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. Neurology, *61*(5), 699-701.

Worthington, C., Vincent, D. J., Bryant, A. E., Roberts, D. R., Vera, C. L., Ross, D. A., & George, M. S. (1997). Comparison of functional magnetic resonance imaging for language localization and intracarotid speech amyntal testing in presurgical evaluation for intractable epilepsy. Atereotactic and Functional Neurosurgery, 69, 197-201.

Xiong J, Rao S, Gao JH, Woldorff M, Fox PT. (1998). Evaluation of hemispheric dominance for language using functional MRI: a comparison with positron emission tomography. Human Brain Mapping, 6, 42-58.

Yetkin, F. Z., Swanson, S., Fischer, M., Akansel, G., Morris, G., Mueller, W., & Haughton, V. (1998). Functional MR of frontal lobe activation : comparison with Wada language results. American Journal of Neuroradiology, 19, 1095-1098.

ANNEXES

ANNEXE 1

Article publié dans
Psychologie Canadienne
2005

Gallagher, A, Lassonde, M. (2005). Neuropsychologie de l'épilepsie infantile.
Psychologie Canadienne, 46, (4), 223-234.

Neuropsychologie de l'épilepsie infantile

Anne Gallagher^{1,2} & Maryse Lassonde^{1,2}

- 1. Centre de Recherche, Hôpital Sainte-Justine pour enfants, Montréal**
- 2. Groupe de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Université de Montréal**

Correspondance : Maryse Lassonde, Titulaire de la chaire de recherche du Canada en neuropsychologie développementale, Département de Psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Qc. H3C 3J7

[REDACTED]

Mots-clés : cognition, épilepsies partielles, épilepsies généralisées, développement

RÉSUMÉ

L'épilepsie constitue un trouble neurologique très hétérogène sur le plan neuropsychologique. Les épilepsies sont classées en deux catégories (focales et généralisées) qui se différencient au niveau des symptômes neuropsychologiques présentés. Les troubles cognitifs relevés chez les enfants atteints d'une épilepsie focale sont généralement spécifiques à la région cérébrale impliquée, tandis que les épilepsies généralisées sont associées à un profil neuropsychologique déficitaire diffus ainsi qu'à un fonctionnement intellectuel plus limité. L'objectif de cet article est de dresser un profil neuropsychologique des différents syndromes épileptiques focaux et généralisés et de présenter les impacts psychologiques et sociaux de l'épilepsie chez les enfants épileptiques.

INTRODUCTION

La neuropsychologie clinique s'intéresse à l'expression comportementale d'une dysfonction cérébrale en étudiant les relations entre les diverses structures du cerveau et le comportement. Concrètement, le profil cognitif et comportemental du patient est dressé à l'aide de tests psychométriques dans le but d'établir un pronostic, d'adapter les traitements et d'élaborer des recommandations pertinentes à la réalité du patient. La neuropsychologie clinique a connu un essor considérable depuis les 30 dernières années (Botez, 1996). Ce développement rapide reflète un intérêt grandissant de la part des cliniciens aux problèmes pratiques d'identification et d'évaluation des patients cérébro-lésés ou présentant une encéphalopathie.

La neuropsychologie de l'enfant s'est développée plus tardivement et a vu le jour particulièrement grâce aux avancées scientifiques importantes sur le retard mental, les troubles d'apprentissage et les troubles de comportement (Lezak, 1995). Cette nouvelle discipline a influencé la notion qu'avaient les cliniciens du développement neurologique et psychologique normal et pathologique de l'enfant. La neuropsychologie infantile fait appel à des tests psychométriques semblables à ceux utilisés chez l'adulte, mais dont la conception et la normalisation tiennent également en compte le développement de l'enfant et la maturation du système nerveux central.

La neuropsychologie infantile s'est intéressée à plusieurs troubles et symptômes présentés par la population pédiatrique. Toutefois, l'évaluation neuropsychologique des enfants épileptiques demeure une tâche ardue d'une part à cause de la présence de dommages cérébraux souvent diffus et d'autre part, à cause de la plasticité du cerveau en développement face à ce type de lésions. Ainsi, les profils neuropsychologiques des enfants présentant une épilepsie sont souvent très hétérogènes et difficilement prévisibles.

L'objectif principal de cet article est de dresser un profil neuropsychologique des différents syndromes épileptiques et de présenter les impacts psychologiques et sociaux de l'épilepsie chez les jeunes patients. Toutefois, il est d'abord primordial de présenter brièvement ce qu'est l'épilepsie et son impact sur le développement cérébral normal.

ÉPILEPSIE ET DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL

L'épilepsie est le trouble neurologique le plus fréquemment rencontré chez l'humain (Marsh, 1995) et affecte un enfant sur 100 (Jambaqué, Lassonde & Dulac, 2001). Cette maladie est décrite comme étant une affection chronique, caractérisée par la répétition de paroxysmes dus à l'activation subite, simultanée et anormalement intense d'un grand nombre de neurones cérébraux (Garnier, Delamare, Delamare, & Delamare, 2002). L'épilepsie est cliniquement caractérisée par des crises soudaines pouvant être partielles, à savoir que l'électroencéphalogramme (ÉEG) indique qu'une seule région cérébrale est impliquée, ou généralisées, lors desquelles les deux hémisphères cérébraux sont simultanément impliqués (Schacter, 2003). Les crises partielles peuvent être simples ou complexes, selon qu'elles sont respectivement accompagnées de l'absence ou de la présence d'une perte de conscience. De plus, les crises partielles peuvent être qualifiées de secondairement généralisées, c'est-à-dire que suite à un début focalisé, elles peuvent évoluer vers une perturbation cérébrale diffuse aux deux hémisphères. Les crises généralisées sont quant à elles presque toujours accompagnées de perte de conscience et sont divisées en différents types dont les absences (altération de l'état de conscience), les crises myocloniques (contraction simultanée des muscles agonistes et antagonistes, entraînant une secousse soudaine et brève), les crises cloniques (secousses lentes), les crises toniques (contraction musculaire soutenue, non vibratoire, ayant une durée d'au moins quelques secondes), les crises tonico-toniques et les crises atoniques (perte du tonus postural entraînant une chute) (Thomas & Arzimanoglou, 2003). À la suite d'une crise, le patient traversera une période dite post-ictale d'une durée variant de quelques secondes à plusieurs heures. Cette période permettra la récupération des fonctions cérébrales (Schacter, 2003).

Malgré le fait que la cause de l'épilepsie reste souvent inconnue (Botez, 1996), les diverses épilepsies sont souvent classifiées selon leur étiologie. Effectivement, une épilepsie sera qualifiée d'idiopathique lorsque les données cliniques et électroencéphalographiques permettent de croire en l'absence de lésion cérébrale. Ce type d'épilepsie est souvent attribué à la présence de facteurs génétiques (Levav, Mirsky, Herault, Xiong, Amir & Andermann, 2002). Lorsqu'une lésion cérébrale est clairement identifiée, l'épilepsie sera qualifiée de symptomatique. Finalement, les épilepsies cryptogénétiques sont celles dont la cause reste indéterminée (Tharp, 2003).

L'épilepsie apparaît souvent au cours de l'enfance, le plus fréquemment entre 6 mois et 4 ans (O'Donohoe, 1979). Cette maladie peut interférer avec le développement cérébral normal et engendrer des troubles cognitifs, moteurs ou comportementaux importants. Une évaluation neuropsychologique peut d'ailleurs mettre en évidence, chez les patients épileptiques, différents problèmes tels qu'un retard intellectuel, des troubles langagiers, des problèmes exécutifs ainsi que des déficits moteurs et sensoriels (Dodrill, 1993 ; Hernandez et al., 2002; Lippé, Sauerwein & Lassonde, 2004). Le profil neuropsychologique varie considérablement entre les patients en fonction de l'étiologie, de l'âge d'apparition de l'épilepsie, du site, de la fréquence, du type de crises, des manifestations cliniques, de la présence de décharges inter-critiques et de la sévérité de la pathologie cérébrale sous-jacente (Dodrill, 1993 ; Jambaqué, Bulteau, Kieffer & Dellatolas, 1997 ; Lassonde, 2001 ; Lassonde & Jambaqué, 2001 ; Metz-Lutz, 1997). Dodrill (1993) rapporte par exemple que plus la maladie apparaît tôt dans la vie de l'enfant, plus ce dernier aura des habiletés cognitives réduites. Hernandez et al. (2002) ont également démontré que, comparativement à des patients souffrant d'une épilepsie temporale, les enfants souffrant d'une épilepsie frontale présenteront fréquemment des déficits de planification, de flexibilité cognitive, de fluidité verbale, du contrôle des impulsions et de coordination motrice, habiletés cognitives qui sont toutes reliées à l'intégrité des lobes frontaux.

NEUROPSYCHOLOGIE DES ÉPILEPSIES PARTIELLES

Telle une lésion cérébrale localisée, les épilepsies partielles sont généralement accompagnées de troubles cognitifs et comportementaux spécifiques à la région cérébrale impliquée (Helmstaedter, Kemper & Elger, 1996). Cependant, certaines fonctions cognitives, telle l'attention, sont affectées quelle que soit la région cérébrale impliquée (Hernandez et al., 2003). Les déficits peuvent être mesurés alors que le patient est en phase critique, en phase post-critique, en phase inter-critique et/ou alors que l'enfant ne présente plus de crises d'épilepsie depuis plusieurs années (Jambaqué & Dulac, 2001).

Épilepsie temporale

L'épilepsie d'origine temporale est l'épilepsie partielle la plus fréquemment diagnostiquée et ce, tant chez l'adulte que chez l'enfant (Deonna, Ziegler, Despland & Van Melle, 1986 ; Hermann & Seidenberg, 2002). Les études démontrent principalement trois origines distinctes de ce type d'épilepsie. D'abord, l'épilepsie temporale mésiale est le syndrome épileptique temporal le plus commun et serait également le plus réfractaire à la médication. Ce syndrome est souvent caractérisé par un âge d'apparition précoce, une histoire de convulsions fébriles ainsi qu'une sclérose hippocampique unilatérale visible à la résonance magnétique (Engel, 1996 ; Engel, 1996 ; Wieser, Engel, Williamson, Babb & Gloor, 1993). Les deux autres types d'épilepsie du lobe temporal sont l'épilepsie temporale d'origine lésionnelle (tumeur, accident vasculaire, etc) ainsi que l'épilepsie temporale idiopathique ou cryptogénique (dont la résonance magnétique est négative). Cette dernière survient généralement alors que l'enfant est d'âge scolaire.

Sur le plan neuropsychologique, l'épilepsie temporale est généralement associée à un quotient intellectuel (QI) normal (Deonna, 2000 ; Jambaqué, Dellatolas, Dulac, Ponsot, & Signoret, 1993). Toutefois, certains déficits spécifiques sont décrits dans l'épilepsie temporale. Par exemple, Schoenfeld et al. (1999) ont comparé 57 enfants présentant une épilepsie partielle complexe à 27 enfants contrôles. Les enfants souffrant

d'épilepsie ne présentaient pas de déficience intellectuelle, mais avaient une performance significativement déficitaire à des tâches mesurant les mémoires verbale et non verbale, le langage, la résolution de problèmes, la flexibilité cognitive, les habiletés motrices, et la performance académique comparativement aux enfants contrôles.

Malgré les atteintes neuropsychologiques variées retrouvées chez les patients souffrant d'épilepsie temporale, cette dernière est principalement associée à des troubles mnésiques. En effet, chez l'adulte, Delaney, Rosen, Mattson et Novelly (1980) ont mis en évidence des troubles de mémoire verbale et visuelle à l'aide de l'Échelle de Mémoire de Weschler (WMS). Cela est également rapporté par Kemper, Helmstaedter, Holinka et Elger (1992). Ainsi, les patients victimes d'épilepsie du lobe temporal présenteraient une difficulté à transférer adéquatement l'information de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme. Chez l'enfant, des déficits mnésiques sont aussi fréquemment rapportés (Jambaqué, Dellatolas et al., 1993; Seidenberg, 1989). Dans une étude récente, Hernandez et al. (2003) ont comparé la performance d'enfants souffrant d'épilepsie temporale, d'épilepsie frontale et de crises d'absences généralisées à différentes épreuves mnésiques. D'abord, dans une tâche de mémoire auditive, les enfants présentant une épilepsie temporale, frontale ou généralisée démontrent un déficit de mémoire, tant au rappel libre immédiat que différé. Cependant, dans une tâche d'organisation perceptuelle et de mémoire visuelle, les enfants les plus atteints sur le plan mnésique étaient ceux souffrant d'épilepsie temporale (figure 1). Comme chez l'adulte présentant une épilepsie temporale (Kemper et al., 1992), des difficulté d'encodage ou une incapacité à transférer adéquatement l'information de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme serait plutôt attribuable à la faible performance des enfants atteints d'épilepsie temporale.

Inclure la Figure 1 ici

Le profil neuropsychologique de patients souffrant d'épilepsie temporale est souvent relié à la localisation (gauche vs droite) du foyer épileptique, de l'atrophie hippocampique ou de la lésion cérébrale. En effet, Gadian et al. (1996) ont mis en évidence un déficit des capacités verbales associé à une pathologie cérébrale gauche et un

déficit au niveau non verbal chez les enfants présentant une pathologie dans l'hémisphère droit. Jambaqué, Dellatolas et al. (1993) rapportent également une performance déficitaire lors du rappel différé d'une histoire chez des enfants victimes d'une épilepsie temporale gauche et un trouble de la mémoire visuelle chez des enfants aux prises avec une épilepsie temporale droite. Toutefois, cette latéralité fonctionnelle des déficits mnésiques n'est pas toujours objectivée chez les patients avec une épilepsie temporale (Elger, Brockhaus, Lendt, Kowalik & Steidel, 1997).

Des difficultés langagières sont également mesurées chez les enfants victimes d'épilepsie temporale. Effectivement, Jambaqué (1991; 2001) a mis en évidence chez des enfants atteints d'épilepsie temporale gauche un vocabulaire limité ainsi qu'une performance significativement inférieure à celle d'enfants avec une épilepsie temporale droite ou une épilepsie généralisée idiopathique lors d'une tâche de lecture. Vanasse et al. (2003) ont aussi noté des déficits significatifs en lecture puisque l'âge de lecture moyen des enfants avec une épilepsie temporale est de plus de deux ans inférieur à leur âge chronologique moyen. La performance en lecture des enfants atteints d'épilepsie temporale est toutefois corrélée avec la fréquence des crises (Williams et al., 1996). Une performance inférieure a également été mesurée lors de tâches métaphonologiques (production de rimes, synthèse syllabique, etc.) chez ces mêmes patients (Vanasse et al., 2003).

L'épilepsie temporale est bien connue pour être accompagnée d'une vulnérabilité psycho-affective (Geschwind, 1979). En effet, les crises sont souvent accompagnées ou suivies d'hallucinations et de manifestations émotives hors contexte. À long terme, on note également une comorbidité élevée de l'épilepsie temporale et de troubles comportementaux ainsi que de psychopathologies (Shulman, 2000). En effet, des comportements étranges et agressifs (Davidson & Falconer, 1975) sont souvent observés chez les enfants atteints d'épilepsie temporale, chez qui on retrouve également dans certains cas une régression autistique (Neville et al., 1997). Ces manifestations affectives et comportementales pourraient s'expliquer par une certaine dispersion de l'activité épileptogène dans les aires cérébrales frontales.

Épilepsie frontale

Les lobes frontaux jouent un rôle primordial dans le contrôle de nombreuses fonctions cognitives et la régulation du comportement. Chez l'adulte, l'épilepsie frontale s'accompagne souvent d'un trouble d'apprentissage associatif (Milner, 1982 ; Petrides, 1985), de déficits d'attention (Helmstaedter et al., 1996 ; Shue & Douglas, 1992) et de mémoire de travail (Swartz et al., 1996) ainsi que d'une altération de l'habileté à organiser et planifier dans le temps des séquences d'événements (Frisk & Milner, 1990 ; Milner, 1963, 1982). Chez l'enfant, l'investigation des manifestations neuropsychologiques de l'épilepsie frontale est d'une importance majeure, puisque le développement de ces régions cérébrales est tardif et se poursuit tout au long de l'enfance et de l'adolescence, se terminant au début de l'âge adulte. De plus, le développement des lobes frontaux est caractérisé par des poussées de croissance qui surviennent à des moments précis du développement de l'enfant. Ainsi, l'épilepsie peut interférer avec le développement d'une fonction cognitive si les crises apparaissent au même moment que la poussée de croissance qui permet le développement de cette fonction, pouvant ainsi retarder la maturation des lobes frontaux. Le profil clinique de l'enfant peut donc varier selon le stade de développement des lobes frontaux lors duquel l'épilepsie survient.

Les enfants souffrant d'épilepsie frontale présentent généralement un profil neuropsychologique spécifique, comportant certains déficits cognitifs typiquement associés aux lobes frontaux. Dans une étude récente, Nolan et al. (2003) ont administré une épreuve d'intelligence (Griffiths' Mental Development Scale, Differential Abilities Scale, WISC-III ou Stanford-Binet-IV, selon l'âge de l'enfant) afin de comparer les habiletés intellectuelles de 169 enfants souffrant d'épilepsie du lobe frontal, d'épilepsie du lobe temporal, d'épilepsie partielle non localisée, d'épilepsie centrale, d'épilepsie idiopathique généralisée ou d'épilepsie symptomatique généralisée. Dans cette étude, Nolan et al. mesurent une tendance chez les patients souffrant d'épilepsie frontale à avoir une intelligence plus faible que les patients atteints d'épilepsie temporale, d'épilepsie centrale et d'épilepsie idiopathique généralisée. Ainsi au niveau du fonctionnement intellectuel, les patients souffrant d'épilepsie frontale présenteraient un profil plus faible

comparativement aux enfants présentant d'autres syndromes localisés. Il est donc possible d'associer l'épilepsie du lobe frontal à une certaine forme d'altération des fonctions intellectuelles.

Les enfants présentant une épilepsie frontale démontrent également une vitesse d'exécution anormalement lente dans plusieurs tâches ainsi qu'une coordination et une programmation motrices altérées (Boone et al., 1988; Hernandez et al., 2002; Jambaqué & Dulac, 1989; Riva, Saletti, Nichelli & Bulgheroni, 2002).

On note aussi des difficultés au niveau des fonctions exécutives (capacités à maintenir les processus mentaux appropriés dans la réalisation d'un comportement dirigé vers un but (Welsh & Pennington, 1988). En effet, un trouble d'inhibition de l'activité motrice, une grande sensibilité à l'interférence et des problèmes persévératifs sont mesurés chez ces enfants. De plus, ces patients ont une très grande impulsivité, ce qui affecte leur performance à diverses tâches, notamment celles impliquant les capacités de planification et d'attention soutenue (Boone et al., 1988 ; Hernandez et al., 2002, 2003 ; Riva et al., 2002).

Récemment, Hernandez et al. (2003) se sont penchés sur les problèmes attentionnels présentés par les enfants souffrant de différents syndromes épileptiques. Les sujets atteints d'épilepsie frontale, d'épilepsie temporale ou d'absences obtenaient des performances moindres aux diverses tâches attentionnelles comparativement aux enfants contrôles. Cependant, les enfants avec une épilepsie frontale présentaient des problèmes d'attention nettement plus marqués que les enfants des deux autres groupes épileptiques et ce, pour diverses formes d'attention (soutenue, divisée ou sélective). Des troubles attentionnels ont aussi été mesurés par Jambaqué et Dulac (1989) chez un jeune garçon de 8 ans présentant une épilepsie avec foyer fronto-temporal droit.

Hernandez et al. (2003) ont également administré la Figure Complexe de Rey et ont obtenu des performances déficitaires chez les enfants souffrant d'épilepsie frontale et d'épilepsie temporale (Figure 2). Comme chez l'adulte présentant une épilepsie frontale,

une organisation perceptuelle déficitaire ainsi qu'une grande impulsivité lors de l'exécution de la tâche semblent responsables des difficultés observées chez les enfants atteints d'épilepsie du lobe frontal dans cette tâche. De même, des déficits d'analyse visuo-spatiale ont aussi été mis en évidence à l'aide du sous-test Images à Compléter du *Weschler Intelligence Scale for Children – Revised* (WISC-R), chez des enfants présentant une épilepsie frontale gauche (Riva et al., 2002).

Inclure la Figure 2 ici

Des difficultés de mémoire procédurale ont également été mesurées dans une tâche d'apprentissage procédural (de Guise, Jambaqué, Dulac, & Lassonde, 1999) chez de jeunes patients souffrant d'épilepsie frontale. Finalement, ces patients présenteraient également des difficultés de lecture. Effectivement, en comparant la performance d'enfants souffrant d'épilepsie frontale ou présentant des absences à la performance d'enfants normo-lecteurs différentes tâches de lecture, Vanasse et al. (2003) ont rapporté que les enfants atteints d'épilepsie du lobe frontal présentaient des performances significativement plus faibles que les sujets contrôles dans la majorité des tâches métaphonologiques impliquant des phonèmes ainsi que dans des tâches de lecture de mots irréguliers et de non-mots. Ces résultats impliquent que les enfants présentant une épilepsie frontale sont particulièrement plus à risque de présenter des déficits métaphonologiques, ce qui altérerait leurs habiletés de lecture et d'écriture.

Épilepsies partielles pariéto-occipitales

Les épilepsies des lobes pariétal et occipital sont très peu fréquentes, mais semblent être plus communes chez la population pédiatrique que chez l'adulte (Smith & Billingsley, 2001). Elles sont typiquement caractérisées par une propagation rapide des décharges aux régions cérébrales environnantes, particulièrement les régions temporales ipsilatérales (Sveinbjornsdottir & Duncan, 1993), ce qui complique parfois le diagnostic (Thomas & Arzimanoglou, 2003).

Très peu d'études neuropsychologiques se sont penchées sur les effets cognitifs de l'épilepsie pariéto-occipitale. Sur le plan clinique, on note toutefois des symptômes associés aux fonctions sous-jacentes à ces régions. En effet, les lobes pariétal et occipital étant tous deux impliqués dans la perception sensorielle, des sensations subjectives sont souvent rapportées par les patients souffrant d'épilepsie pariéto-occipitale. Par exemple, l'épilepsie pariétale provoque fréquemment des paresthésies (engourdissements ou picotements), des troubles gnosiques tels qu'une asomatognosie (sensation d'absence d'une partie du corps), d'impression de transformation corporelle et d'héautoscopie (voir sa propre image devant soi) (Smith & Billingsley, 2001 ; Thomas & Arzimanoglou, 2003). Ces troubles peuvent être accompagnés de sensations de douleur ou de perceptions thermiques altérées (Salanova, Andermann, Rasmussen, Olivier & Quesney, 1995). Finalement, on observe souvent chez ces patients des apraxies idéomotrices ainsi que des illusions visuelles (macroscopie, microscopie, illusion de mouvement et métamorphopsie) (Smith & Billingsley, 2001 ; Thomas & Arzimanoglou, 2003).

Dans le cas d'une épilepsie occipitale, des perturbations visuelles sont généralement rapportées. Des auras visuelles et des cécités ictales peuvent parfois être présentes. De plus, des hallucinations et illusions visuelles simples et complexes sont très souvent associées à ce type d'épilepsie (Smith & Billingsley, 2001 ; Thomas & Arzimanoglou, 2003).

NEUROPSYCHOLOGIE DES ÉPILEPSIES GÉNÉRALISÉES

Les épilepsies généralisées sont caractérisées par des crises généralisées et sont généralement associées à un tableau neuropsychologique plus sombre que celui retrouvé chez les patients atteints d'épilepsie focale. En effet, les enfants souffrant de crises généralisées ont un QI significativement plus faible que ceux présentant des crises partielles (Farwell, Dodrill & Batzel, 1985) et présenteraient également un profil neuropsychologique déficitaire plus diffus. Les épilepsies généralisées sont un groupe

d'épilepsies extrêmement hétérogène, qui inclut tant des syndromes bénins et fréquents que des syndromes graves et rares. Le profil neuropsychologique de certains syndromes sera dressé dans la prochaine section.

Syndrome de West

Le syndrome de West, ou syndrome des spasmes infantiles, est considéré comme l'une des épilepsies infantiles les plus dévastatrices (Dulac, Soufflet, Chiron & Kaminska, 2002). Caractérisé par une triade impliquant des spasmes infantiles, un arrêt du développement psychomoteur ainsi qu'une hypersaritmie, ce syndrome survient plus fréquemment chez les garçons que chez les filles (5 pour 3) (Dulac, 2001 ; Thomas & Arzimanoglou, 2003). Bien que le syndrome de West puisse survenir entre la naissance et 4 ans, il apparaît généralement entre 3 et 12 mois (Jeavons & Livet, 1992 ; Nabbout & Dulac, 2003). La majorité des patients ne présenteront plus de spasmes avant l'âge de 5 ans, mais resteront aux prises avec d'autres types de crises épileptiques, des troubles cognitifs, moteurs ou comportementaux divers ainsi qu'un retard mental sévère avec des traits autistiques (Dulac, 2001 ; Jambaqué, Chiron et al., 1993). Ainsi, le pronostic est défavorable dans environ le deux tiers des cas qui présentent un syndrome de West dont l'étiologie est symptomatique et est d'évolution très variable pour ce qui est des formes cryptogéniques (Riikonen, 1996; Thomas & Arzimanoglou, 2003). Toutefois, Dulac, Plouin et Jambaqué (1993) rapportent qu'environ 5% des enfants atteints du syndrome de West d'origine cryptogénique connaissent une rémission complète. Il est à noter que le profil neuropsychologique observé lors de l'apparition du syndrome aurait une bonne valeur pronostique (Jambaqué, Mottron & Chiron, 2001).

Sur le plan du développement psychomoteur, on note souvent un développement normal avant l'apparition des premiers spasmes (Dulac et al., 2002). Par la suite, une hypotonie axiale, une indifférence au contact interpersonnel et une agnosie visuelle, qui est le principal trouble rapporté, sont typiquement observées (Jambaqué, Chiron et al., 1993). Ainsi, une détérioration cognitive de sévérité variable est pratiquement toujours

associée au syndrome de West. Effectivement, un retard mental est mesuré dans 80% des cas et est sévère chez plus de la moitié de ces enfants (Riikonen & Amnell, 1981).

Certains déficits cognitifs plus spécifiques sont également observés chez ces jeunes patients. En effet, un retard langagier ainsi que des troubles de la communication non verbale sont fréquemment associés au syndrome de West. De plus, on note des problèmes visuo-spatiaux telles des difficultés au niveau de la recherche visuelle, de la préhension d'objets, de la coordination visuo-motrice, de la reconnaissance d'objet et de l'orientation spatiale. Finalement, on remarque fréquemment des traits autistiques caractérisés par une régression comportementale dans les interactions sociales ainsi qu'une baisse de l'intérêt pour l'environnement (Jambaqué, Mottron et al., 2001).

Un certain nombre de patients atteints du syndrome de West développeront par la suite un syndrome de Lennox-Gastaut qui est typiquement associé à de pauvres habiletés cognitives.

Syndrome de Lennox-Gastaut

Le syndrome de Lennox-Gastaut est une encéphalopathie épileptique sévère de l'enfant caractérisée par la présence d'ondes lentes généralisées sur l'ÉEG, de crises épileptiques diverses, principalement des crises toniques, des absences atypiques et des chutes akinétiques, ainsi que d'un ralentissement du développement psychomoteur (Kieffer-Renaux, Kaminska & Dulac, 2001 ; Markland, 2003 ; Thomas & Arzimanoglou, 2003). Ce syndrome est plus fréquemment rencontré chez les garçons que chez les filles (Genton, Guerrini & Dravet, 2000) et survient généralement entre 1 et 8 ans avec une incidence plus élevée entre 3 et 5 ans (Kieffer-Renaux et al., 2001 ; Markland, 2003 ; Thomas & Arzimanoglou, 2003). Il est à noter que l'apparition est plus précoce chez les enfants présentant un syndrome de nature symptomatique, plutôt que cryptogénique, et lorsque celui-ci est précédé d'un syndrome de West lors de la petite enfance (Gastaut et al., 1966). Le pronostic est souvent sombre à cause de la présence d'une épilepsie

réfractaire à la médication, de déficits neuropsychologiques importants, et d'épisodes fréquents de *status epilepticus* (Markland, 2003). De plus, une origine symptomatique, une apparition du syndrome de Lennox-Gastaut précédée d'un syndrome de West, une survenue du syndrome avant l'âge de 3 ans (Othara, Yamatogi & Ohtsuka, 1976), la persistance du rythme de fond lent et généralisé (Ohtsuka, Amano, Mizokawa, Maniwa & Ohtahara, 1991), la fréquence élevée des crises et la présence de *status epilepticus* récurrents (Doose & Volzke, 1979 ; Hoffmann-Riem et al., 2000) ne viendront qu'assombrir davantage le pronostic de ce syndrome chronique.

Sur le plan neuropsychologique, un retard mental serait présent dans 78 à 96% des cas (Gastaut, 1982). En effet, dans une étude longitudinale, Kieffer-Renaux, Jambaqué, Kaminska et Dulac (1997) ont noté une détérioration significative des habiletés intellectuelles chez des enfants atteints du syndrome de Lennox-Gastaut. De plus, cette diminution des capacités serait plus marquée chez les enfants dont le syndrome est d'origine symptomatique plutôt que de nature cryptogénique ou si le syndrome de Lennox-Gastaut a été précédé d'un syndrome de West. Plus précisément, on observe un tableau neuropsychologique caractérisé par un ralentissement psycho-moteur important accompagné parfois d'une apathie. Des déficits de nature frontale sont également mesurés chez cette population. Effectivement, des comportements de persévération ainsi que des troubles de jugement, de planification, de régulation du comportement, d'attention et de mémoire sont mis en évidence chez ces enfants (Dulac, 2001 ; Kieffer-Renaux et al., 2001). Dans une autre étude, Erba et Cavazzuti (1997) ont administré une épreuve d'attention soutenue à des enfants atteints du syndrome de Lennox-Gastaut et ont obtenu des performances déficitaires. Ces faibles résultats étaient plutôt expliqués par un ralentissement marqué du traitement de l'information plutôt que par un déficit attentionnel ou perceptuel. Finalement, des troubles de la personnalité (Thomas & Arzimanoglou, 2003), des troubles de comportement, principalement une hyperkinésie (Beaumanoir & Dravet, 1992), ainsi que des traits autistiques et psychotiques sont également observés.

Syndrome de Landau-Kleffner

Le syndrome de Landau-Kleffner est une aphasie acquise accompagnée d'activité épileptogène à l'ÉEG ou de crises épileptiques (Beaumanoir, 1992 ; Deonna, 1991 ; Landau & Kleffner, 1957). Ainsi, 80% des cas rapportent des crises épileptiques et celles-ci sont généralement bien contrôlées par la médication et s'estompent souvent à l'adolescence (Beaumanoir, 1992 ; Deonna, 1991). Ce syndrome rare survient en règle générale alors que l'enfant a entre 3 et 8 ans et il est d'abord caractérisé par un trouble du langage réceptif malgré un développement langagier normal jusqu'à l'apparition des symptômes (Beaumanoir, 1992 ; Bishop, 1985 ; Smith & Hoeppner, 2003 ; Van Hout, 2001). En effet, l'enfant développera une « surdité » spécifique aux mots qui se développera progressivement en une diminution de l'attention aux stimuli langagiers et en une agnosie auditive verbale. Par la suite, une diminution des réactions aux sons de l'environnement sera observée et évoluera vers une agnosie auditive plus globale. Le langage expressif sera ensuite généralement affecté. Par exemple, l'enfant présentera un manque du mot, une diminution du vocabulaire, des paraphrasies phonémiques ou sémantiques ainsi que des néologismes. Les difficultés expressives mèneront ensuite à la production de phrases courtes, à la réduction du débit verbal et parfois à un mutisme complet (Jambaqué et al., 1997 ; Smith & Hoeppner, 2003 ; Van Hout, 2001). Chez quelques enfants, des signes de persévérations comportementales, telle une écholalie, peuvent se présenter (Rodriguez & Niedermeyer, 1982). De plus, dans certains cas, le syndrome de Landau-Kleffner survient plus tardivement (Gérard, Dugas, Valdois, Franc & Lecendreux, 1993). Chez ces enfants, les troubles du langage réceptif ne semblent pas aussi marqués que chez les enfants qui sont atteints du syndrome plus précocement. Toutefois, les difficultés expressives semblent similaires.

Bien que le profil neuropsychologique non langagier soit généralement normal, quelques symptômes peuvent parfois être observés. D'abord, certains enfants souffrent d'hyperactivité accompagnée d'un trouble attentionnel (Smith & Hoeppner, 2003 ; Thomas & Arzimanoglou, 2003 ; Van Hout, 2001). De plus, des problèmes praxiques et gnosiques ainsi que des symptômes émotifs (dépression, agressivité, condition

psychotique, etc.) sont parfois présents chez les enfants souffrant de ce syndrome (Van Hout, 2001).

Le pronostic du trouble convulsif est bon, puisque moins de 20% des patients présenteront des crises persistantes et celles-ci seront typiquement rares (Bureau, 1995). Toutefois, le pronostic langagier est plus sombre. Malgré une rémission dans 30% des cas (Deonna, Peter & Ziegler, 1989), les séquelles permanentes sont fréquentes, l'aphasie persiste dans la majorité des cas à divers degré et seulement la moitié des patients pourront vivre une vie normale (Beaumanoir, 1995 ; Maquet et al, 1995 ; Morrell et al. 1995). Selon certaines études (Bishop, 1985 ; Deonna, 1991 ; Maquet et al., 1995), le pronostic neuropsychologique variera principalement en fonction de l'âge de survenue du syndrome et de la sévérité du trouble épileptique.

LES IMPACTS PSYCHOLOGIQUES ET SOCIAUX DES ÉPILEPSIES CHEZ L'ENFANT

Des problèmes psychologiques et sociaux sont aussi fréquemment observés chez les enfants épileptiques (Hawton, Fagg & Marsack, 1980 ; Thompson & Oxley, 1993). Certaines études rapportent qu'environ la moitié de ces enfants développent des problèmes d'apprentissage ou des troubles de comportement (Jambaqué, Lassonde et al., 2001). En effet, Dunn, Austin, Caffrey et Perkins (2003) ont démontré que selon les professeurs, les enfants épileptiques présentaient significativement plus de troubles de comportement que les enfants neurologiquement sains et que les enfants atteints d'asthme. Toutefois, selon Oostrom, Schouten, Kruitwagen, Peter & Jennekens-Schinkel et al. (2003), ces troubles comportementaux ne seraient pas persistants dans la majorité des cas.

Des difficultés neuropsychiatriques sont également reliées à l'épilepsie. Par exemple, des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité, des troubles oppositionnels, de la dépression, de l'irritabilité, de l'anxiété et des condition psychotiques sont plus fréquemment retrouvées chez les enfants épileptiques que dans la population générale (Abdulfettah, Kurul & Dirik, 2002 ; Dunn, 2003). La fréquence des crises, la durée

de l'épilepsie ainsi que l'administration d'une polypharmacothérapie seraient les facteurs précipitants les plus importants (Abdulfettah et al., 2002). Les crises épileptiques et le traitement pharmacologique peuvent interférer avec le développement psychologique et celui des habiletés sociales en engendrant par exemple de l'irritabilité, de l'agressivité et de l'hyperactivité. Toutefois, des facteurs exogènes peuvent également être en cause. En effet, le caractère imprévisible des crises peut mener à de l'anxiété, de la frustration et à un sentiment de manque de contrôle et ce, tant chez l'enfant que chez le parent (Ferrari, Matthews & Barabas, 1983). De plus, la surprotection parentale peut entraver le développement de la personnalité et l'expression de soi. Le manque d'exposition à des situations sociales peut engendrer de faibles capacités de communication et une pauvre estime de soi. Finalement, le sentiment de stigmatisation lié à l'épilepsie provoque une mauvaise perception de soi et une pauvre estime de soi (Sauerwein, 2001).

Au niveau scolaire, de pauvres performances académiques sont obtenues par les enfants épileptiques, malgré la présence chez certains d'habiletés intellectuelles stables et d'une intelligence normale (Seidenberg et al., 1988). Effectivement, les enfants épileptiques obtiennent des résultats scolaires significativement plus faibles que des enfants neurologiquement sains (Kasraqui et al, 2002). Ainsi, les problèmes psychologiques et sociaux qui se greffent aux déficits cognitifs peuvent provoquer des troubles scolaires et personnels qui pourront ensuite résulter en des problèmes d'emploi et des difficultés interpersonnelles diminuant significativement la qualité de vie de ces patients. Une étude comparant la qualité de vie de jeunes patients épileptiques à des enfants présentant de l'asthme chronique (Austin, Smith, Risinger, & Mc Nelis, 1994) met en évidence des relations familiales moins satisfaisantes, davantage de problèmes dans les relations avec les pairs ainsi que des difficultés académiques plus marquées chez les enfants épileptiques. La pauvreté de leur qualité de vie est telle qu'il est démontré que 12 à 20% des décès chez la population épileptique seraient causés par le suicide (Hawton et al., 1980).

Les multiples facteurs individuels, familiaux et académiques pouvant perturber la qualité de vie des enfants épileptiques devraient permettre à ces patients d'avoir accès à des services psychiatriques et psychologiques. Les interventions devraient toutefois être faites en fonction du développement cognitif et affectif de l'enfant. Chez les très jeunes enfants, le support psychologique pourrait être axé sur les parents et leur bonne compréhension des besoins de leur enfant (Franks, 2003).

CONCLUSION

L'évaluation neuropsychologique permettra de dresser un profil global des forces et des faiblesses cognitives et comportementale de l'enfant. En détectant rapidement la présence de déficits moteurs, cognitifs et comportementaux, il sera dès lors possible d'élaborer un plan d'intervention adapté aux limites de l'enfant ainsi qu'aux différents stades de son développement, et alors lui fournir un traitement approprié, telle la neurochirurgie, visant à minimiser les conséquences à long terme sur l'apprentissage, le fonctionnement social et d'éventuelles opportunités d'emploi. L'évaluation neuropsychologique permettra ainsi de cibler les interventions auprès des réseaux social, professionnel et académique et ainsi faciliter l'intégration et le bien-être du patient.

RÉFÉRENCES

Abdulfettah, A., Kurul, S., & Dirik, E. (2002). Relationship of epilepsy-related factors to anxiety and depression scores in epileptic children. Journal of Child Neurology, 17 (1), 37-40.

Austin, J. K., Smith, M. S., Risinger, M. W., & Mc Nelis, A. M. (1994). Childhood epilepsy and asthma : comparison of quality of life. Epilepsia, 35, 608-615.

Beaumanoir, A. (1992). The Landau-Kleffner syndrome. Dans J. Roger, M. Bureau, C. Dravet et al. (2ème édition), Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (pp. 231-243). London: John Libby.

Beaumanoir, A. (1995). About continuous or subcontinuous spike-wave activity during wakefulness : electroclinical correlations. Dans A. Beaumanoir, M. Bureau, T. Deonna et al. (Éds.), Continuous spikes and waves during slow sleep: Electrical status epilepticus during slow sleep (pp. 115-118). London: John Libby.

Beaumanoir, A., & Dravet, C. (1992). The Lennox-Gastaut syndrome. Dans J. Roger, M. Bureau, C. Dravet & al. (2ème édition), Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (pp. 115-132). London: John Libby.

Bishop, D. V. M. (1985). Age of onset and outcome in acquired aphasia with convulsive disorder (Landau-Kleffner syndrome). Developmental Medicine and child neurology, 27, 705-712.

Boone, K. B., Miller, B. L., Rosenberg, L., Durazo, A., McIntyre, H., & Weil, M. (1988). Neuropsychological and behavioral abnormalities in an adolescent with frontal lobe seizures. Neurology, 38, 583-586.

Botez, M. I. (1996). Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement (2^{ème} édition). Montréal : Masson.

Bureau, M. (1995). Outstanding cases of ESES and LKS: Analysis of the data sheets provided to the participants. Dans A. Beaumanoir, M. Bureau, T. Deonna et al. (Éds.), Continuous spikes and waves during slow sleep: Electrical status epilepticus during slow sleep (pp. 17-26). London: John Libby.

Davidson, S., & Falconer, M. (1975) Outcome of surgery in 40 children with temporal lobe epilepsy. Lancet, 1, 1260-1263.

De Guise, E., Jambaqué, I., Dulac, O., & Lassonde, M. (1999). Absence of procedural learning in children with frontal lobe damage. Brain and Cognition, 40, 1-13.

Delaney, R. L., Rosen, A. J., Mattson, R. H., & Novelly, R. A. (1980). Memory function in focal epilepsy: a comparison of nonsurgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. Cortex, 16, 103-117.

Deonna, T. W. (1991). Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). Journal of Clinical Neurophysiology, 3, 288-298.

Deonna, T. W. (2000). Rolandic epilepsy: neuropsychology of the active epilepsy phase (Review). Epileptic Disorder, 2 (Suppl. 1), S59-S61.

Deonna, T. W., Peter, C., & Ziegler, A. L. (1989). Adult follow-up on the acquired aphasia-epilepsy syndrome in childhood: report of 7 cases. Neuropediatrics, 20, 132-138.

Deonna, T., Ziegler, A. L., Despland, P. A., & Van Melle, G. (1986). Partial epilepsy in neurologically normal children: clinical syndromes and prognosis. Epilepsia, 27, 241-247.

Dodrill, C. B. (1993). Neuropsychology. Dans J. Laidlaw, A. Richens, & D. Chadwick (4^{ième} édition), A textbook of epilepsy (pp. 459-473). Londres : Churchill Livingstone.

Doose, H., & Volzke, E. (1979). Petit mal status in early childhood and dementia. Neuropediatrics, 10, 10-14.

Dulac, O. (2001). Epileptic encephalopathy. Epilepsia, 42 (suppl. 3), 23-26.

Dulac, O., Plouin, P., & Jambaqué, I. (1993). Predicting favourable outcome in idiopathic West syndrome. Epilepsia, 34, 747-756.

Dulac, O., Soufflet, C., Chiron, C., & Kaminska, A. (2002). What is West syndrome ? International Review of Neurobiology, 49, 1-22.

Dunn, D. W. (2003). Neuropsychiatric aspects of epilepsy in children. Epilepsy and Behavior, 4, 101-106.

Dunn, D. W., Austin, J. K., Caffrey, H. M., & Perkins, S. M. (2003). A prospective study of teacher's ratings of behavior problems in children with new-onset seizures. Epilepsy and Behavior, 4, 26-35.

Elger, C. E., Brockhaus, A., Lendt, M., Kowalik, A., & Steidel, M. (1997). Behavior and cognition in children with temporal lobe epilepsy. Dans I. Tuxhorn, H. Holthausen et H. Boenigk (Éds.), Pediatric Epilepsy Syndromes and their Surgical Treatment (pp. 311-325). London: John Libbey.

Engel, J. Jr. (1996). Surgery for seizures. New England Journal of Medicine, 334, 647-652.

Erba, G., & Cavazzuti, V. (1997). Ictal and interictal response-latency in Lennox-Gastaut syndrome. Electroencephalographic and Clinical Neurophysiology, 42., 717.

Farwell, J.R., Dodrill, C. B., & Batzel, L. W. (1985) Neuropsychological abilities of children with epilepsy. Epilepsia, 26, 395-400.

Ferrari, M., Matthews, W. S., & Barabas, G. (1983). The family and the child with epilepsy. Family Process, 22, 53-59.

Franks, R. P. (2003). Psychiatric issues of childhood seizure disorders. Child and Adolescent Psychiatric Clinics, 12, 551-565.

Frisk, V., & Milner, B. (1990). The relationship of working memory to the immediate recall of stories following unilateral temporal or frontal lobectomy. Neuropsychologia, 28, 121-135.

Gadian, D. G., Isaacs, E. B., Cross, J. H., Conelly, A., Jackson, G. D., King, H. D., Neville, B. G., & Vargha-Khadem, F. (1996). Lateralization of brain function in childhood revealed by magnetic resonance spectroscopy, Neurology, 46, 974-977.

Garnier, M., Delamare, V., Delamare, J., & Delamare T. (2002). Dictionnaire de termes de médecine (27^e édition). Paris : Éditions Maloine.

Gastaut, H. (1982). The Lennox-Gastaut syndrome : comments on the syndrome's terminology and nosological position amongst the secondary generalized epilepsies in childhood. Dans R. Broughton (Éds). Henri Gastaut and the Marseilles School's contribution to the neurosciences (pp. 71-84). EEG supplement 35, Amsterdam: Elsevier.

Gastaut, H., Roger, J., Soulayrol, R., Tassinari, C. A., Regis, H., & Dravet, C. (1966). Childhood epileptic encephalopathy of children with diffuse slow spike-waves (otherwise known as "petit mal variant") or Lennox syndrome. Epilepsia, 7, 139-179.

Genton, P., Guerrini, R., & Dravet, C. (2000). The Lennox-Gastaut syndrome. Dans H. Meinardi (Éds.), Handbook of Clinical Neurology. Vol 73 (29) (pp. 211-222) : The epilepsies Part II. Amsterdam : Elsevier Sciences.

Gérard, C. L., Dugas, M., Valdois, S., Franc, S., & Lecendreux, M. (1993). Landau-Kleffner syndrome diagnosed after 9 years of age : another Landau-Kleffner syndrome ? Aphasiology, 7, 463-474.

Geschwind, N. (1979). Behavioural changes in temporal lobe epilepsy. Psychological Medicine, 9, 217-219.

Hawton, K., Fagg, J., & Marsack, P. (1980). Association between epilepsy and attempted suicide. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 43, 168.

Helmstaedter, C., Kemper, B., & Elger, C. E. (1996). Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy, Neuropsychologia, 34, (5), 399-406.

Hermann, B., & Seidenberg, M. (2002). Neuropsychology and temporal lobe epilepsy. CNS Spectrums, 7 (5), 343-348.

Hernandez, M. A. Sauerwein, H. C., Jambaqué, I., de Guise, E., Lussier, F., Lortie, A., Dulac, O., & Lassonde, M. (2002). Deficits in executive functions and motor coordination in children with frontal lobe epilepsy. Neuropsychologia, 40, 384-400.

Hernandez, M. A. Sauerwein, H. C., Jambaqué, I., de Guise, E., Lussier, F., Lortie, A., Dulac, O., & Lassonde, M. (2003). Attention, memory, and behavior adjustment in children with frontal lobe epilepsy. Epilepsy and Behavior, 4, (5), 522-536.

Hoffmann-Riem, M., Dienor, W., Beninger, C., & al. (2000). Nonconvulsive status epilepticus : a possible cause of mental retardation in patients with Lennox-Gastaut syndrome. Neuropediatrics, 31, 169-174.

Hawton, K., Fagg, J., & Marsack, P. (1980). Association between epilepsy and attempted suicide. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 43, (2), 168-170.

Jambaqué, I. (1991). Contribution à l'étude de la mémoire chez les enfants de 6 à 14 ans. Thèse Nouveau Régime. EHESS, Paris.

Jambaqué, I. (2001) Neuropsychology of temporal lobe epilepsy in children. Dans I. Jambaqué, M. Lassonde, & O. Dulac (Éds.), Neuropsychology of childhood epilepsy (pp. 97-102). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Jambaqué, I., Bulteau, C., Kieffer, V., & Dellatolas, G. (1997). Neuropsychologie de l'enfant épileptique. Revue de Neuropsychologie, 7 (2), 207-226.

Jambaqué, I., Chiron, C., Dulac, O., Raynaud, C., & Syrota, P. (1993). Visual inattention in West syndrome : A neuropsychological and neurofunctional imaging study. Epilepsia, 34, 692-700.

Jambaqué, I., Dellatolas, G., Dulac, O., Ponsot, G., & Signoret, J.L. (1993) Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy. Neuropsychologia, 31, 1231-1337.

Jambaqué, I., & Dulac, O. (1989). Syndrome frontal réversible et épilepsie chez un enfant de 8 ans. Archives Française de Pédiatrie, 46, 525-529.

Jambaqué, I., & Dulac, O. (2001). Acute cognitive and behavioral disorders in focal epilepsy. Dans I. Jambaqué, M. Lassonde, & O. Dulac (Éds.), Neuropsychology of childhood epilepsy (pp. 171-175). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Jambaqué, I., Lassonde, M., & Dulac, O. (Éds.). (2001). Neuropsychology of childhood epilepsy. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Jambaqué, I., Mottron, L., & Chiron, C. (2001). Neuropsychological outcome in children with West syndrome. Dans I. Jambaqué, M. Lassonde, & O. Dulac (Éds.), Neuropsychology of childhood epilepsy (pp. 175-183). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Jeavons, P., & Livet, M., O. (1992). West syndrome : infantile spasms. Dans J. Roger, M. Bureau, C. Dravet et al. (2ème édition), Épileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (pp. 53-65). Londres: John Libbey.

Kasraoui, C., Kasraoui, S., Fredj, M., Zouari, B., Halayem, M. & Mrabet, A. (2002). Échec scolaire et épilepsie: à propos d'une étude cas-témoin. La Tunisie Médicale, 80 (7), 412-415.

Kemper, B., Helmstaedter, C., Holinka, B. & Elger, C., E. (1992). Kognitive profile von praechirurgischen patienten mit frontal- und temporallappenepilepsie. Dans D. Scheffner (Éds.), Epilepsie '91 (pp. 345-350). Reinbeck : Einhorn-Press Verlag.

Kieffer-Renaux, V., Jambaqué, I., Kaminska, A., & Dulac, O. (1997). Évolution neuropsychologique des enfants avec syndromes de Doose et de Lennox-Gastaut, Apporche Neuropsychologiques des Apprentissages chez l'enfant, 42, 84-88.

Kieffer-Renaux, V., Kaminska, A., & Dulac, O. (2001). Cognitive deterioration in Lennox-Gastaut syndrome and Doose epilepsy. Dans I. Jambaqué, M. Lassonde, & O. Dulac (Éds.), Neuropsychology of childhood epilepsy (pp. 185-190). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Landau, W. M., & Kleffner, F. R. (1957). Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. Neurology, 7, 523-530.

Lassonde, M. (2001). Neuropsychological and psychological impact of seizure disorders on children. Advances Studies in Medicine : Proceedings, 1 (4), 166-172.

Lassonde, M., et Jambaqué, I. (2001). Évaluation neuropsychologique chez l'enfant épileptique. Epilepsie, 13 (HS 1), 19-22.

Levav, M., Mirsky, A. F., Herault, J., Xiong, L., Amir, N., & Andermann, E. (2002). Familial association of neuropsychological traits in patients with generalized and partial seizure disorder. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 24, 311-326.

Lippé, S., Sauerwein, H. C., & Lassonde, M. (2004). La neuropsychologie de l'enfant épileptique. Dans P. Nolin & J. P. Laurent (Éds.), La neuropsychologie de l'enfant épileptique (pp. 135-162). Québec : Presses de l'Université du Québec.

Lezak, M. D. (3ème édition). (1995). Neuropsychological assessment. Oxford: University Press.

Maquet, P., & al. (1995). Regional cerebral glucose metabolism in children with deterioration of one or more cognitive functions and continuous spike-and-wave discharges during sleep. Brain, 118, 1497-1520.

Markland, O. N. (2003). Lennox-Gastaut syndrome (Childhood epileptic encephalopathy). Journal of Clinical Neurophysiology, 20 (6), 426-441.

Marsh, W. R. (1995). Epilepsy surgery. Epilepsy, 5 (4), 729-738.

Metz-Lutz, M. N. (1997). Troubles cognitifs transitoires liés aux décharges intercritiques. Revue de Neuropsychologie, 7(2), 157-185.

Milner, B. (1963). Effects of different brain lesions on card sorting. Archives of Neurology, 9, 90-100.

Milner, B. (1982). Some cognitive effects of frontal lobe lesions in man. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 298, 211-226.

Morrell, F., Whistler, W., Smith, M., & al. (1995). Landau-Kleffner syndrome: treatment with subpinal intracortical transaction. Brain, 118, 1529-1546.

Nabbout, R., & Dulac, O. (2003). Épileptic Encephalopathies: A brief overview. Journal of Clinical Neurophysiology, 20 (6), 393-397.

Neville, B. G., Harkness, W. F., Cross, J. H., Cass, H. C., Burch, V. C., Lees, J., A., & Taylor, D. C. (1997). Surgical treatment of severe autistic regression in childhood epilepsy. Pediatric Neurology, 16, 137-140.

Nolan, M. A., Redoblado, M. A., Lah, S., Sabaz, M., Lawson, J. A., Cunningham, A. M., Bleasel, A. F., & Bye, A. M. E. (2003). Intelligence in childhood epilepsy syndromes. Epilepsy Research, 53, 139-150.

O'Donohoe, N. V. (Éds.). (1979). Epilepsies of childhood. Londres : Butterworth & Co (Publishers) Ltd.

Ohtsuka, Y., Amano, R., Mizokawa, M., Maniwa, S., & Ohtahara, S. (1991). Long term prognosis of the Lennox-Gestaut syndrome: considerations in its evolutionary changes. Dans Y. Fukuyama, S. Kamoshita, C. Ohtsuka et Y. Suzuki (Éds.), Modern Perspectives of Child Neurology (pp. 215-222). Tokyo: Japanese Society of Child Neurology.

Oostrom, K. J., Schouten, A., Kruitwagen, C. L. J. J., Peter, A. C. B., & Jennekens-Schinkel, A. (2003). Behavioral problems in children with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy attending normal schools are in majority not persistent. Epilepsia, 44 (1), 97-106.

Othara, H., Yamatogi, Y., & Ohtsuka, Y. (1976). Pronosis of the Lennox syndrome. Folia Psychiatrica Neurologica Japan, 30, 275-287.

Petrides, M. (1985). Deficits on conditional associative-learning task after frontal- and temporal-lobe lesions in man. Neuropsychologia, 23, (5), 601-614.

Riikonen, R. (1996). Long-term outcome of West syndrome: A study of adults with a history of infantile spasms. Epilepsia, 37, 367-372.

Riikonen, R., & Amnell, G. (1981). Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. Developmental Medicine and Child Neurology, 23, 747-760.

Riva, D., Saletti, V., Nichelli, F., & Bulgheroni, S. (2002). Neuropsychologic effects of frontal lobe epilepsy in children. Journal of Child Neurology, 17, 9, 661-667.

Rodriguez, I., & Niedermeyer, E. (1982). The aphasia-epilepsy syndrome in children: electroencephalographic aspects. Clinical Electroencephalography, 23, 365.

Salanova, V., Andermann, F., Rasmussen, T., Olivier, A., & Quesney, L. F. (1995). Parietal lobe epilepsy: Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. Brain, 118, 607-627.

Sauerwein, H. C. (2001). Quality of life in epileptic children. Dans I. Jambaqué, M. Lassonde, & O. Dulac (Éds.), Neuropsychology of childhood epilepsy (pp. 275-285). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Schacter, S. C. (2003). Management of chronic epilepsy. <http://www.utdol.com/application/topic/>, 7-14-2002.

Schoenfeld, J., Seidenberg, M., Woodard, A., & al. (1999). Neuropsychological and behavioral status of children with complex partial seizures. Developmental Medicine and Child Neurology, 41, 724-731.

Seidenberg, M. (1989). Academic achievement and school performance in children with epilepsy. Dans B. P. Hermann et M. Seidenberg (Éds.), Childhood Epilepsies: Neuropsychological, Psychological and Intervention Aspects (pp. 105-118). New York: Wiley.

Seidenberg, M., Beck, N., Geisser, M. et al., (1988) Neuropsychological correlates of academic achievement of children with epilepsy. Journal of Epilepsy, 1, 23-29.

Shue, M. L., & Douglas, V. I. (1992). Attention deficit hyperactivity disorder and the frontal lobe syndrome. Brain and Cognition, 20, 104-124.

Shulman, M. B. (2000). The Frontal Lobes, Epilepsy, and Behavior. Epilepsy Behavior, 1(6), 384-395.

Smith, M. L., & Billingsley, R. L. (2001). Neuropsychology of parieto-occipital epilepsy. Dans I. Jambaqué, M. Lassonde, & O. Dulac (Éds.), Neuropsychology of childhood epilepsy (pp. 113-120). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Smith, M. C., & Hoepfner, T. J. (2003). Epileptic encephalopathy of late childhood. Journal of Clinical Neurophysiology, 20 (6), 462-472.

Sveinbjornsdottir, S., & Duncan, J. S. (1993). Parietal and occipital lobe epilepsy : A review. Epilepsia, 34, 493-521.

Swartz, B. E., Halgren, E., Simpkins, F., Fuster, J., Mandelkern, M., Krisdakumtorn, T., Gee, M., Brown, C., Ropchan, J. R., & Bland, W. H. (1996). Primary or working memory in frontal lobe epilepsy : an FDG-PET study of dysfunctional zones. Neurology, 46, 737-747.

Thomas, P., & Arzimanoglou, A. Épilepsies (3ème edition). Paris: Masson.

Thompson, P., & Oxley, J. (1993). Social aspects of epilepsy. Dans J. Laidlaw, A. Richens, & D. Chadwick (4^{ième} ed.), A textbook of epilepsy (pp. 661-704). Londres: Churchill Livingstone.

Tharp, B. R. (2003). Treatment of seizures and epileptic syndromes in children. <http://www.utdol.com/application/topic/>, 7-14-2002

Vanasse, C. M., Béland, R., Jambaqué, I., Lavoie, K., & Lassonde, M. (2003). Impact of temporal lobe epilepsy on phonological processing and reading: A case study of identical twins. Neurocase, 9 (6), 515-522.

Van Hout, A. (2001). Aphasia and auditory agnosia in children with Landau-Kleffner syndrome. Dans I. Jambaqué, M. Lassonde, & O. Dulac (Éds.), Neuropsychology of childhood epilepsy (pp. 191-198). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Welsh, M. C., & Pennington, B. F. (1988). Assessing frontal lobe functioning in children : views from developmental psychology. Developmental Neuropsychology, 4, (3), 199-230.

Wieser, H. G., Engel, J., Williamson, P. D., Babb, T. L., & Gloor, P. (1993). Surgical remediable temporal lobe syndromes. Dans J. Engel (Éds.), Surgical Treatment of Epilepsies (pp. 49-63). New York, NY: Raven Press.

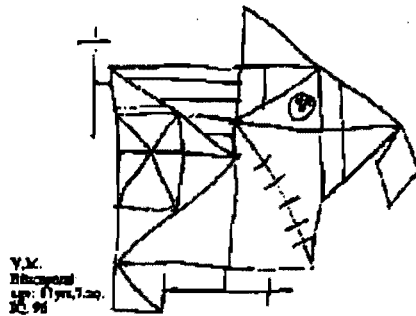
Williams, J., Sharp, G., Bate, S., Griebel, M., Lange, B., Spence, G. T., & Thomas, P. (1996). Academic achievement and behavioural ratings in children with absence and complex partial epilepsy. Education and Treatment of Children, 19, 143-152.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été rendu possible grâce à une bourse des Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ) détenue par Anne Gallagher ainsi que par le programme des Chaires de recherche du Canada (Maryse Lassonde).

Figure 1. Copie et rappel immédiat de la Figure Complexe de Rey d'une jeune fille de 11 ans avec foyers bitemporaux

Copie Rey's Complex Figure



Immediate Recall Rey's Complex Figure

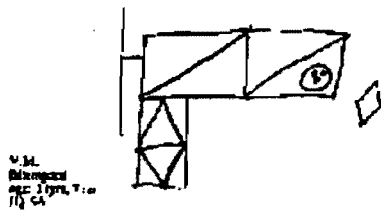
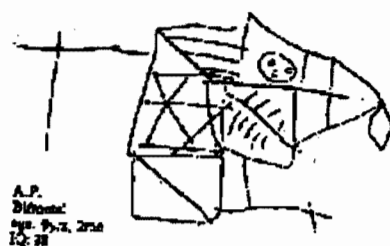
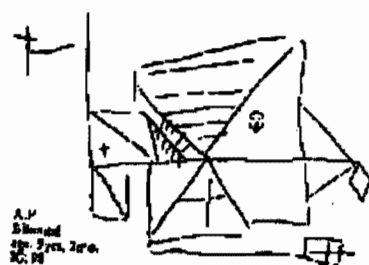


Figure 2. Copie et rappel immédiat de la Figure Complexe de Rey d'un garçon de 9 ans avec foyers bifrontaux.

Copie Rey's Complex Figure



Immediate Recall Rey's Complex Figure



ANNEXE 2

Chapitre publié dans

L'enfant épileptique. Approches développementale, cognitive et clinique

Sous presse

Gallagher, A. et Lassonde, M. (sous presse). Neuropsychologie de l'épilepsie du lobe frontal chez l'enfant. Dans I. Jambaqué (éds.), L'enfant épileptique. Approches développementale, cognitive et clinique. Marseille : Solal.

Neuropsychologie de l'épilepsie du lobe frontal chez l'enfant

Anne Gallagher, M.Ps.^{1,2} & Maryse Lassonde, Ph.D.^{1,2}

1. Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition (CERNEC), Université de Montréal; Montréal, Québec, Canada

2. Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

adresses électroniques :

[REDACTED]

[REDACTED]

NEUROPSYCHOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE DU LOBE FRONTAL CHEZ L'ENFANT

L'épilepsie est un trouble neurologique associé à une activité cérébrale anormale. Lorsque cette activité atypique n'est présente que dans une région précise, les fonctions cognitives sous-tendues par la région touchée peuvent être altérées (Jambaqué & Dulac, 1989 ; Seidenberg, 1989). L'épilepsie focale pourrait donc engendrer des troubles semblables à ceux causés par une lésion localisée en produisant des déficits cognitifs spécifiques selon la région impliquée lors des crises épileptiques (Helmstaedter, Kemper & Elger, 1996). Par exemple, les lobes frontaux sont fortement recrutés dans les processus de mémoire et d'apprentissage et jouent un rôle important dans l'organisation et l'autorégulation du comportement dirigé vers un but (Botez, 1987 ; Damasio & Anderson, 1993 ; Lepage et al., 1999 ; Luria, 1969 ; Milner, 1982 ; Shue & Douglas, 1992). Ainsi, les patients adultes souffrant d'épilepsie frontale présentent régulièrement un trouble d'apprentissage associatif (Milner, 1982 ; Petrides, 1985), des déficits d'attention (Helmstaedter et al., 1996 ; Shue & Douglas, 1992) et de mémoire de travail (Swartz et al., 1996) ainsi qu'une altération de l'habileté à organiser et planifier dans le temps des séquences d'événements (Frisk & Milner, 1990 ; Milner, 1963, 1982).

Le tableau neuropsychologique observé chez les patients épileptiques adultes peut différer de celui obtenu chez l'enfant souffrant d'épilepsie. L'apparition de l'épilepsie chez l'enfant interfère avec le développement cérébral normal. Ainsi, les troubles engendrés par cette maladie neurologique seront non seulement fonction du site de l'activité épileptique, comme chez les patients adultes, mais également de l'âge et du développement des fonctions cognitives, motrices et comportementales du jeune patient au moment de l'apparition des premières crises.

L'objectif principal de ce chapitre est de dresser un tableau neuropsychologique exhaustif de l'enfant souffrant d'épilepsie du lobe frontal basé sur des études de cas et de groupes recensées dans la littérature. Toutefois, il est d'abord primordial de décrire le développement normal des lobes frontaux avant d'aborder les effets pouvant être reliés à une atteinte de cette structure au cours du développement.

DÉVELOPPEMENT NORMAL DES LOBES FRONTAUX

Le développement des lobes frontaux se poursuit suite à la naissance, et ce jusqu'à la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte. Ce développement est caractérisé par des poussées de croissance qui surviennent à des moments précis du développement de l'enfant. En effet, un premier épisode accru de croissance a lieu entre la naissance et l'âge de 2 ans, un autre est ensuite noté entre 7 et 9 ans et finalement une dernière poussée survient entre 16 et 19 ans (Casey, Giedd & Thomas, 2000 ; Fuster, 1993 ; Hudspeth & Pribram, 1990 ; Huttenlocher & Dabholkar, 1997 ; Jernigan & Tallal, 1990 ; Klingberg, Vaidya, Gabriele, Moseley & Hedehus, 1999 ; Thatcher, 1991 ; 1992 ; 1997). Au cours de ces poussées de croissance, une augmentation de la taille et de la complexité des cellules nerveuses, une myélinisation progressive et hiérarchique des structures frontales, une apparition préfrontale de l'acide ribonucléique et des changements dans les patrons d'activité métabolique peuvent être notés (Dempster, 1993 ; Giedd et al., 1996 ; Hale, Bronik & Fry, 1997 ; Hudspeth & Pribram, 1990 ; Huttenlocher & Dabholkar, 1997 ; Kennedy, Sakaruda, Shinohara & Miyaoka, 1982 ; Klingberg et al., 1999 ; Staudt, Schropp, Staudt, Obletter, Bise, & Breit, 1993 ; Uemura & Hartmann, 1978 ; Yakovlev & Lecours, 1967). Un développement des fissures corticales, lesquelles sont nécessaires au perfectionnement du contrôle du comportement, est également observé (Jernigan & Tallal, 1990). De plus, on remarque des changements importants de la densité synaptique, puisque cette dernière est très forte lors des deux premières années de vie après lesquelles l'élimination synaptique commence pour se poursuivre jusqu'à la fin de l'adolescence (Dempster, 1993). Parallèlement à tous ces changements, les lobes frontaux développent d'importantes connexions avec les régions postérieures et sous-corticales (Fuster, 1997 ; Luria, 1973).

Les différents stades du développement anatomique des lobes frontaux surviennent généralement à des âges associés à l'acquisition de diverses fonctions cognitives. Par exemple, une forte augmentation de la capacité à traiter et intégrer l'information est observée entre 8 et 12 ans (Chelune & Baer, 1986 ; Welsh & Pennington, 1988). De plus, les enfants ayant moins de 8 ans obtiennent généralement

une performance semblable à celle mesurée chez des adultes souffrant d'une lésion frontale lors d'épreuves mesurant les fonctions exécutives (Chelune & Baer, 1986 ; Passler, Isaac & Hynd, 1985). Il serait donc possible que la poussée de croissance survenant entre 7 et 9 ans soit responsable de l'élaboration de ces fonctions de traitement et d'intégration de l'information.

Plusieurs études (Anderson, Anderson & Garth, 2001 ; Anderson, Anderson & Lajoie, 1995 ; Anderson, Anderson, Northam, Jacobs & Catroppa, 2001 ; Anderson, Lajoie & Bell, 1995 ; Levin & al., 1991 ; Welsh, Pennington & Grossier, 1991) ont d'ailleurs été réalisées dans le but d'évaluer l'émergence des différentes fonctions frontales à divers âges et stades du développement. Welsh et al. (1991) furent les premiers à utiliser ce type d'approche et ont décrit trois stades spécifiques du développement exécutif en évaluant le fonctionnement cognitif d'un groupe d'enfants neurologiquement sains âgés entre 3 et 12 ans. Le premier stade qu'ils ont décrit surviendrait vers l'âge de 6 ans, alors que l'enfant acquiert l'habileté à résister à la distraction. Par la suite, la capacité de tester des hypothèses et le contrôle des impulsions seraient maîtrisés vers 10 ans. Finalement, Welsh et al. postulent l'existence d'un dernier stade de développement caractérisé par la maturité de la fluence verbale, de la maîtrise de séquences motrices et des habiletés de planification. Ce stade de développement serait atteint au-delà de l'âge de 12 ans, puisque les enfants de cet âge participant à l'étude n'avaient pas atteint un niveau de performance adulte aux différentes tâches faisant appel à ces habiletés.

SYMPTÔMES NEUROPSYCHOLOGIQUES DE L'ENFANT SOUFFRANT D'ÉPILEPSIE DU LOBE FRONTAL

Les lobes frontaux jouent donc un rôle primordial dans le contrôle de nombreuses fonctions cognitives et la régulation du comportement. De plus, le développement de ces régions cérébrales se poursuit tout au long de l'enfance et de l'adolescence, se terminant au début de l'âge adulte. Ainsi, l'investigation des manifestations neuropsychologiques

de l'épilepsie frontale chez l'enfant constitue un enjeu majeur. Jusqu'à présent, seules quelques études de groupes ont permis de décrire les performances d'enfants souffrant d'épilepsie frontale aux tests neuropsychologiques les plus sensibles à une dysfonction frontale (de Guise, Jambaqué, Dulac & Lassonde, 1999 ; Hernandez et al., 2002 ; Hernandez et al., 2003 ; Nolan, Redoblado, Lah, Sabaz, Lawson, Cunningham, Bleasel, & Bye, 2003 ; Vanasse, Bégin-Bertrand, Carmant, Courcy, Béland & Lassonde 2005). Néanmoins, grâce à ces études, il a été possible de dresser un tableau exhaustif des différentes manifestations neuropsychologiques retrouvées chez l'enfant souffrant d'épilepsie du lobe frontal, et de comparer ce tableau à celui retrouvé chez les enfants neurologiquement sains ou atteints d'autres types d'épilepsie.

Intelligence

Les effets d'une lésion frontale et de l'épilepsie frontale sur le rendement intellectuel sont des sujets qui sont au cœur d'un débat toujours actuel. En général, dans la littérature, il existe une tendance voulant que la performance globale obtenue aux épreuves psychométriques soit préservée suite à un dommage frontal (Damasio & Anderson, 1993, Mateer, 1990). Tout comme chez les patients adultes souffrant d'une lésion frontale (Milner, 1963, 1964), on mesure généralement des habiletés intellectuelles normales chez les enfants porteurs d'une lésion frontale (Mateer & Williams, 1991) et les enfants souffrant d'épilepsie du lobe frontal (Boone et al., 1988 ; Jambaqué & Dulac, 1989 ; Riva, Saletti, Nichelli & Bulgheroni, 2002 ; Riva et al., 2005). Des études récentes démontrent que de nombreux facteurs peuvent néanmoins contribuer à l'altération des fonctions intellectuelles chez un enfant épileptique. Effectivement, la précocité d'apparition de la maladie est un facteur prédictif significatif de la baisse des fonctions intellectuelles (Bourgeois, Prenskey, Palkes, Talent & Busch, 1983 ; Nolan et al., 2003 ; Prévost, Lortie, Nguyen, Lassonde & Carmant, 2006 ; Riva et al., 2005 ; Vasconcellos et al., 2001). Une fréquence élevée des crises ainsi qu'une longue durée de la maladie ont également un impact négatif significatif sur la performance intellectuelle (Farwell, Dodrill & Batzel, 1985 ; Nolan et al., 2003 ; Prévost et al., 2006). Par ailleurs,

le contrôle des crises épileptiques ne garantit pas l'absence d'une sévère comorbidité chez les enfants avec épilepsie du lobe frontal, puisque les troubles cognitifs précèdent souvent l'apparition des crises (Prévost et al., 2006). Finalement, une polypharmacothérapie, comparativement à l'absence de traitement pharmacologique ou à une monopharmacothérapie, peut aussi engendrer une baisse du rendement intellectuel (Bourgeois et al., 1983 ; Nolan et al., 2003). Ainsi, lors d'études neuropsychologiques en épilepsie, il est primordial d'apparier les groupes en fonction de ces facteurs et de procéder à une évaluation complète du fonctionnement intellectuel des patients.

Nolan et al. (2003) ont administré une épreuve d'intelligence (Griffiths' Mental Development Scale, Differential Abilities Scale, WISC-III ou Stanford-Binet-IV, selon l'âge de l'enfant) afin de comparer les habiletés intellectuelles de 169 enfants souffrant d'épilepsie du lobe frontal, d'épilepsie du lobe temporal, d'épilepsie partielle non localisée, d'épilepsie centrale, d'épilepsie idiopathique généralisée ou d'épilepsie symptomatique généralisée. Ces auteurs ont observé une performance significativement plus faible chez les enfants atteints d'épilepsie symptomatique généralisée que chez tous les enfants avec un autre syndrome, mise à part l'épilepsie partielle multifocale non localisée. Toutefois, les patients souffrant de ce dernier syndrome ont également des fonctions intellectuelles significativement inférieures à ceux présentant une épilepsie temporale, une épilepsie centrale et une épilepsie idiopathique généralisée.

Pour ce qui est de l'épilepsie frontale, Nolan et al. (2003) mesurent une tendance chez ces patients à avoir une intelligence plus faible que les patients atteints d'épilepsie temporale, d'épilepsie centrale et d'épilepsie idiopathique généralisée. Il est donc possible d'associer l'épilepsie du lobe frontal à une certaine forme d'altération des fonctions intellectuelles. Cette étude met donc en évidence l'importance d'évaluer de façon exhaustive les fonctions intellectuelles des enfants souffrant d'épilepsie frontale, puisque des déficits intellectuels pourraient par la suite engendrer des difficultés scolaires ainsi que des troubles sociaux importants.

Vitesse d'exécution et coordination motrice

Lors d'une évaluation neuropsychologique, la coordination motrice est généralement évaluée à l'aide du Test de la Planche de Purdue (Lezak, 1983) et du Test de Performance Unimanuelle et Bimanuelle de Thurstone (Lezak, 1983). Ces tests sont souvent utilisés lors d'une évaluation pré et post-chirurgicale d'enfants et d'adultes épileptiques (Lassonde & Sauerwein, 1996). Le Test de la Planche de Purdue consiste en l'insertion successive de bâtonnets dans de petits trous placés en rangées sur toute la longueur de la planche. L'épreuve doit être réalisée le plus rapidement possible, successivement avec la main dominante, la main non dominante et les deux mains simultanément. Les résultats obtenus sont le nombre de bâtonnets placés en 30 et en 60 secondes. Le Test de Performance Unimanuelle et Bimanuelle de Thurstone requière quant à lui l'utilisation d'un stylet afin de toucher une plaque de métal divisée en quatre cadrans. Le participant doit toucher chacun des cadrans dans un ordre prédéterminé. La tâche demande des mouvements rapides et séquentiels de chacune des mains successivement (condition unimanuelle), ainsi que des mouvements non synchronisés et simultanés des deux mains (condition bimanuelle). Le résultat obtenu est le nombre maximal de contacts entre le stylet et la plaque lors d'une séquence continue de 30 secondes.

Une étude franco-qubécoise (Hernandez et al. 2002) a été réalisée auprès de 16 enfants souffrant d'épilepsie frontale (4 filles et 12 garçons). La performance de ce groupe à divers tests neuropsychologiques a été comparée à un deuxième groupe de 8 enfants (4 filles et 4 garçons) présentant une épilepsie du lobe temporal et un troisième groupe de 8 enfants (4 garçons et 4 filles) souffrant de crises généralisées de type absences. Dans cette étude, les auteurs ont observé une performance significativement inférieure chez les participants présentant une épilepsie frontale, comparativement à ceux souffrant d'épilepsie temporale et de crises d'absences généralisées, dans la condition bimanuelle du Test de la Planche de Purdue. La performance des patients épileptiques frontaux à cette condition était caractérisée par la présence de mouvements lents, rigides et impulsifs qui amenaient les enfants à échapper fréquemment les bâtonnets. Riva et al.

(2002 ; 2005) obtenaient ce même ralentissement dans la condition bimanuelle chez un groupe de huit patients atteints d'épilepsie frontale (2002) ainsi que chez un groupe de 17 jeunes patients présentant une épilepsie frontale (2005), confirmant la présence d'un déficit des capacités motrices complexes chez ces patients.

Lors du Test de Performance Unimanuelle et Bimanuelle de Thurstone, les enfants victimes d'épilepsie du lobe frontal obtenaient encore une fois des performances inférieures aux participants avec épilepsie temporale, mais cette fois à la condition bimanuelle ainsi qu'à la condition effectuée à l'aide de la main non dominante (Hernandez et al. 2002). À ce test, les patients présentant une épilepsie frontale faisaient moins de contacts adéquats que les enfants du groupe d'épilepsie temporale et avaient plus de difficultés à maintenir la séquence motrice. Ces résultats démontrent que les enfants souffrant d'épilepsie du lobe frontal présentent davantage de difficultés lors de tâches impliquant la coordination motrice que les enfants avec une épilepsie temporale, ce qui suggère un trouble de l'intégration motrice chez cette population tel qu'il est observé chez les patients épileptiques adultes. Toutefois, ces difficultés ne sont pas notées lorsque les enfants utilisent leur main dominante. Un tel résultat pourrait s'expliquer par le surentraînement effectué à l'aide de cette main, par exemple lors de tâches d'écriture. Ainsi, l'épilepsie frontale interférerait davantage avec des aspects plus complexes de l'activité motrice. Finalement, Hernandez et al. (2002) rapportaient que les déficits les plus marqués de la coordination motrice étaient mesurés chez les enfants plus jeunes (8 à 12 ans) du groupe avec épilepsie frontale. Ces différences ne sont pas présentes entre les enfants plus jeunes et plus vieux des groupes d'épilepsie temporale et d'absences. Un tel profil différentiel tend à suggérer que les processus pathologiques associés avec l'épilepsie frontale interfèrent avec le tableau de temps de maturation des lobes frontaux.

Des études de cas ont également permis de mettre en évidence des troubles moteurs chez les enfants atteints d'épilepsie frontale. En effet, Boone et al. (1988) ont rapporté le cas d'une jeune fille de 13 ans souffrant d'épilepsie frontale avec foyers bilatéraux. L'évaluation neuropsychologique de cette jeune fille a permis de mettre en

évidence des performances déficitaires à une tâche impliquant la vitesse motrice (Test de l'Oscillation du doigt, FTT). La performance obtenue à ce test était diminuée pour chacune des deux mains, mais plus particulièrement pour la main non dominante. De plus, l'écriture était irrégulière avec un chevauchement important des lettres, ce qui suppose une dysfonction de la dextérité manuelle. Un syndrome frontal a également été observé par Jambaqué et Dulac (1989) chez un jeune garçon de 8 ans présentant une épilepsie avec foyer fronto-temporal droit. Sur le plan moteur, un déficit de la dextérité manuelle a été mesuré, entraînant une détérioration de la qualité de l'écriture.

Programmation et flexibilité motrice

Les adultes souffrant de lésions frontales (Luria, 1969) ou d'épilepsie frontale (Helmstaedter et al., 1996) ont fréquemment des difficultés lors de tâches demandant une alternance rapide de mouvements ou une alternance de concepts. Généralement, ces patients présentent une rigidité et un comportement de persévération à des tâches d'alternance séquentielle de mouvements des mains (poing-paume-côté), de reproduction de structures rythmiques, de tapping conflictuel (frapper un coup sur la table alors que l'expérimentateur frappe deux coups et vice-versa), d'alternance de séquences graphiques (Peña-Casanova, 1990) et de coordination réciproque (alternance bimanuelle paume-poing) (Luria, 1969).

Chez les enfants, des résultats semblables ont été obtenus. D'abord, Hernandez et al. (2002) ont observé que les patients souffrant d'épilepsie frontale effectuent davantage d'erreurs dans les épreuves de Séquences Motrices de Luria que les enfants avec une épilepsie temporale ou des absences. De plus, les enfants victimes d'une épilepsie du lobe frontal sont généralement plus lents et plus rigides dans leurs mouvements et ont plus de difficultés à maintenir la production de mouvements réguliers et fluides. Ces problèmes ont également été rapportés chez le garçon de 8 ans présentant une épilepsie avec foyer fronto-temporal droit évalué par Jambaqué et Dulac (1989). Effectivement, ce jeune garçon avait du mal à reproduire une séquence motrice asymétrique et présentait

des difficultés lors d'une tâche de tapping conflictuel. De plus, il était incapable de reproduire, en tapant de la main sur une table, des séquences rythmiques produites par l'expérimentateur. Tout comme chez les patients adultes, ces troubles de programmation et de flexibilité motrice retrouvés chez les enfants consistent généralement en une difficulté à inhiber l'activité motrice et à ajuster les mouvements en fonction des changements apportés à une tâche.

Fonctions exécutives

Le terme « fonctions exécutives » réfère à la capacité à maintenir les processus mentaux appropriés dans la réalisation d'un comportement dirigé vers un but (Welsh et Pennington, 1988). Ainsi, ces habiletés incluent la planification, l'organisation, la formation de concepts, la mémoire de travail, la vérification d'hypothèses, le raisonnement abstrait, la régulation du comportement ainsi que le contrôle des impulsions et de l'attention (Botez, 1987 ; Luria, 1969 ; Milner, 1963, 1964 ; Petrides, Alivisatos, Evans & Meyer, 1993 ; Petrides, Alivisatos, Meyer & Evans, 1993). Les lobes frontaux sont fortement impliqués dans l'activation et le contrôle des fonctions exécutives. Il est donc primordial d'inclure l'évaluation de ces fonctions lors de l'élaboration du profil neuropsychologique de patients souffrant d'épilepsie du lobe frontal.

Formation et alternance de concept. Le Test de Répartition de Cartes du Wisconsin (WCST) (Lezak, 1983) est une mesure cognitive de la flexibilité mentale. Cette épreuve évalue également les stratégies cognitives utilisées et la capacité de formation de concepts. Lors de la passation de ce test, un paquet de cartes est donné à l'enfant qui doit apparier chacune des cartes à l'une des quatre cartes cibles. Les cartes doivent d'abord être associées à l'une des cibles selon un principe de couleur, de forme ou de nombre d'items présents sur chacune des cartes. Le participant doit deviner le principe d'appariement en se basant sur la rétroaction (bonne ou mauvaise) qu'il obtient de l'expérimentateur après chacune de ses réponses. Dès qu'un des principes d'association est acquis, c'est-à-dire dès que l'enfant a donné 10 réponses correctes consécutives, le

principe d'appariement change, et cela sans que le participant n'en soit informé. Celui-ci doit alors adapter ses réponses en fonction de la nouvelle catégorie d'association des cartes. La performance de l'enfant est mesurée en fonction du nombre de catégories complétées (entre 0 et 6) ainsi que du nombre d'erreurs persévératives, défini par la persistance du participant au tout début du test à trier les cartes selon un principe erroné, malgré les rétroactions négatives de l'évaluateur ou par la persistance d'une réponse qui aurait été correcte lors du principe précédent, mais qui est maintenant considérée comme étant mauvaise, puisque la catégorie a été complétée.

Le WCST est donc sensible aux troubles de persévération. De plus, il évalue les capacités à alterner d'un concept à un autre (Roberts & Pennington, 1996). Lors de l'administration de cette épreuve, le participant doit inhiber un comportement qui pourrait mener vers une mauvaise performance ou nuire à la résolution du problème. Les adultes porteurs d'une lésion frontale commettent fréquemment un nombre élevé d'erreurs persévératives et réalisent une fréquence moindre d'alternance de concepts que les participants normaux (Milner, 1963, 1964). Par ailleurs, un groupe formé d'enfants de six ans neurologiquement sains démontre une performance semblable aux adultes qui ont une lésion frontale (Chelune & Baer, 1986). Les habiletés cognitives mesurées par le WCST ne seraient donc pas encore acquises à cet âge. Des enfants plus âgés sont toutefois en mesure d'inhiber les réponses inappropriées (Chelune & Baer, 1986).

Des comparaisons de la performance obtenue au WCST entre des enfants sains et des enfants souffrant d'épilepsie frontale, d'épilepsie du lobe temporal et de crises d'absences n'indiquent aucune différence significative entre les enfants dits normaux et les jeunes patients souffrant d'épilepsie (Hernandez et al., 2002). Ainsi, les trois groupes épileptiques complètent autant de catégories que les enfants neurologiquement sains. Toutefois, ils semblent produire plus d'erreurs persévératives que les participants normaux. Riva et al. (2002) observent également de tels résultats, particulièrement chez les enfants dont l'âge d'apparition de l'épilepsie serait avant 6 ans. Une analyse qualitative des résultats des trois groupes épileptiques permet de mettre en évidence une tendance des enfants avec épilepsie frontale, comparativement aux enfants souffrant

d'épilepsie temporale ou d'absences, à répondre de façon plus impulsive (par exemple, en plaçant les cartes sans attendre la rétroaction de l'expérimentateur) et à avoir davantage de difficultés à suivre les directives (par exemple, en prenant de façon aléatoire une carte dans le paquet alors qu'il leur est constamment expliqué de toujours prendre la première carte). Plus récemment, Riva et al (2005) rapportent des résultats analogues, puisque des enfants souffrant d'épilepsie frontale complètent une quantité de catégories conforme à la norme. Par ailleurs, contrairement aux études précédentes (Hernandez et al., 2002 ; Riva et al., 2002), ces enfants commettent un nombre d'erreurs persévératives qui est également dans les limites de la normale.

Toujours en ce qui concerne le WCST, Boone et al. (1988) ont également rapporté une performance comparable à celle d'enfants sains chez leur jeune patiente de 13 ans atteinte d'épilepsie frontale. Ces auteurs ont par ailleurs observé une performance déficitaire au Test de Traçage de Lignes, partie B, une épreuve mesurant, entre autres, la capacité à alterner entre deux concepts. Toutefois, cette performance pourrait aussi être attribuable à la présence d'une grande impulsivité chez cette patiente ou d'un déficit de la mémoire de travail.

Il est curieux que le WCST soit incapable de discriminer entre des enfants présentant différents profils épileptiques, puisque ce test mesure, entre autres, des fonctions cognitives associées aux lobes frontaux. De nombreuses explications peuvent être avancées pour expliquer ce résultat. D'abord, il est possible que les différences entre les groupes soient ténues et qu'un échantillon plus grand soit nécessaire pour mettre en évidence des différences significatives entre les groupes. Par ailleurs, le WCST n'est peut-être pas assez sensible pour détecter des différences subtiles, quelle que soit la taille de l'échantillon (Pennington et Ozonoff, 1996). De plus, cet outil est multifactoriel et peut mesurer des fonctions qui ne sont pas exclusivement gérées par les lobes frontaux. Ainsi, l'intégrité des autres fonctions cognitives serait suffisante pour camoufler les troubles frontaux. Une autre explication serait reliée au fait que le WCST implique la mémoire de travail (Roberts et Pennington, 1996). Effectivement, le participant doit garder en mémoire le type et l'ordre des catégories qu'il a déjà complétées. La mémoire

de travail fait appel aux habiletés attentionnelles, qui sont fréquemment perturbées chez les enfants épileptiques, quel que soit le syndrome qu'ils présentent (Addy, 1987). Enfin, une dernière explication de l'absence de résultat significatif au WCST entre les enfants avec une épilepsie frontale et ceux victimes d'autres types d'épilepsie est que les fonctions exécutives puissent être altérées indépendamment les unes des autres en fonction de la pathologie sous-jacente et de la localisation de la lésion. Ainsi, dans l'étude d'Hernandez et al. (2002), il est possible que la majorité des 16 enfants avec épilepsie frontale aient présenté une dysfonction d'une région frontale peu susceptible d'engendrer des déficits au WCST. De plus, au moment de l'évaluation, l'épilepsie de ces patients était bien contrôlée. La dysfonction frontale n'était peut-être donc pas assez importante pour affecter l'ensemble des fonctions exécutives.

Fluence verbale. Le test de fluence verbale de Thurstone (Lezak, 1983 ; Milner, 1964) est fréquemment utilisé pour évaluer l'initiation de réponses ainsi que la recherche verbale systématique. Ces fonctions sont généralement attribuées aux lobes frontaux. Ce test est composé de deux conditions : la première étant phonologique et la deuxième étant sémantique. Lors de la première condition, le participant doit fournir à voix haute le plus de mots possibles commençant par une lettre donnée par l'évaluateur, dans une période de temps limitée. Dans la condition sémantique, le participant doit produire verbalement le plus de mots possibles appartenant à une même catégorie sémantique (prénoms, fruits, légumes, animaux, etc.).

Lorsqu'ils complètent cette tâche de fluence verbale, les enfants atteints d'épilepsie frontale fournissent significativement moins de réponses à la condition phonologique que les enfants présentant des absences ou une épilepsie temporale (Hernandez et al., 2002 ; Riva et al., 2005). Tout comme les faibles résultats obtenus aux tâches de coordination motrice, ces résultats sont encore une fois attribuables à une faible performance des jeunes enfants (âgés entre 8 et 12 ans) ayant une épilepsie frontale. Jambaqué et Dulac (1989) ont également observé une fluence verbale réduite chez leur patiente de huit ans, tandis que Boone et al. (1988) ne mesuraient aucun déficit lors de la passation de ce test à leur patient de 13 ans. Ces résultats pourraient être expliqués par

une tendance développementale qui a déjà été démontrée pour ce test (Welsh & Pennington, 1988 ; Welsh et al., 1991). En effet, il serait possible que les enfants plus jeunes n'aient pas encore développé les fonctions phonologiques nécessaires ou un répertoire sémantique assez élaboré pour accomplir la tâche. Toutefois, les faibles performances obtenues chez les patients présentant une épilepsie frontale ne peuvent être totalement attribuées au facteur de maturation puisque aucune différence n'est obtenue entre les jeunes participants souffrant d'épilepsie du lobe temporal et d'absences et les patients plus âgés présentant ces mêmes types d'épilepsie. Il est donc plus probable que les jeunes enfants avec une épilepsie frontale présentent des difficultés plus importantes que les enfants plus âgés à mobiliser les ressources requises pour initier la recherche verbale. Ainsi, l'impact de l'épilepsie frontale sur certaines fonctions reliées aux lobes frontaux serait plus important au moment où les lobes frontaux sont encore dans un stade précoce de développement.

Fluence graphique. Fondé sur le même principe que la fluence verbale, le test de fluence graphique permet d'évaluer de façon non verbale les capacités d'élaboration de stratégies et la flexibilité cognitive. Lors de cette épreuve, il est demandé à l'enfant de dessiner en trois minutes le plus de formes abstraites possibles (forme libre). Le test est ensuite répété en spécifiant un nombre de lignes devant être utilisé pour chacun des dessins (forme fixe). Le nombre de dessins et d'erreurs persévératives sont notés. Riva et al. (2005) ont démontré une performance déficitaire, caractérisée par une quantité significativement plus importante que la normale d'erreurs persévératives et non persévératives, à cette tâche chez un groupe de 17 enfants atteints d'épilepsie frontale. L'épilepsie frontale serait donc associée à une pauvre flexibilité mentale lors de l'application non verbale d'une règle et elle serait également reliée à des difficultés à générer des stratégies.

Mémoire de travail. Les patients souffrant d'un trouble frontal présentent fréquemment une mémoire de travail déficitaire (Genth, Mishkin & Teuber, 1962 ; Swartz et al., 1996). La mémoire de travail « repose sur la gestion par organisation, réorganisation et regroupement d'un flux d'informations qui dépasse l'empan mnésique » sur une période

de temps n'excédant pas 30 secondes (Botez, 1996). Ce type de mémoire est très susceptible à l'interférence. Swartz et al. (1996) ont démontré à l'aide de la tomographie par émission de positons que de faibles performances à des tâches impliquant la mémoire de travail chez des patients adultes avec épilepsie du lobe frontal coïncidaient avec une activité anormalement basse dans les régions dorsales moyennes des lobes frontaux (aires de Brodmann 9 et 46) et dans les régions prémotrices, ces régions étant connues pour avoir une implication notable dans la mémoire de travail (Petrides, Alivisatos, Evans and Meyer, 1993; Petrides, Alivisatos, Meyer and Evans, 1993).

Afin de mesurer cette fonction chez les enfants épileptiques, Hernandez et al. (2003) ont administré la condition « mémoire de travail » d'une version auditive du Test de Performance Continue (Morasse & Desmarais, données non publiées). Lors de cette épreuve, le participant doit écouter une cassette sur laquelle une voix féminine monotone énumère pendant cinq minutes une série de lettres. Il doit lever la main à chaque fois qu'une lettre cible est dite. Dans la condition impliquant la mémoire de travail, la cible change en suivant l'ordre alphabétique. Le participant doit donc d'abord fournir une réponse lorsqu'il entend la lettre A, ensuite lorsque la lettre B est dite et ainsi de suite. À cette épreuve, un déficit de la mémoire de travail chez les trois groupes (épilepsie frontale, épilepsie temporale, absences) est observé. Toutefois, une performance particulièrement déficitaire est mesurée chez les patients souffrant d'épilepsie frontale comparativement à ceux appartenant aux deux autres groupes épileptiques. Selon Hernandez et al., les enfants présentant une épilepsie du lobe frontal fourniraient moins de bonnes réponses parce qu'ils perdraient plus rapidement la séquence des lettres entendues.

Enfin, et tel que mentionné précédemment, Boone et al. (1988) ont mesuré une performance déficitaire au Test de Traçage de Lignes, partie B, chez une jeune fille de 13 ans souffrant d'épilepsie frontale. Ce test permet de mesurer entre autres la mémoire de travail. Ainsi, un déficit de la mémoire de travail serait présent chez les enfants atteints d'épilepsie du lobe frontal.

Planification. Les adultes souffrant d'une lésion frontale ou d'épilepsie du lobe frontal obtiennent généralement des résultats déficitaires aux épreuves faisant appel aux habiletés d'anticipation et de planification et présentent une réduction de la vitesse d'exécution dans ce type de tâches (Shallice, 1982). La Tour de Londres est le test neuropsychologique le plus souvent administré afin de mesurer ces fonctions et ce, tant chez les populations adultes que pédiatriques (Levin, Mendelsohn, Lilly & Fletcher, 1994). Ce test est constitué de trois sphères colorées (bleue, rouge et verte) qui sont placées sur trois tiges de longueur différente. Une tige peut supporter trois boules, une autre peut en supporter deux et on ne peut qu'en placer une sur la troisième. Le participant doit poser les sphères sur les tiges en concordance avec 12 modèles dont le niveau de difficulté augmente graduellement en utilisant un nombre spécifique et limité de déplacements (Lussier, Guérin, Dufresne, Lassonde, 1998). Au début de chacun des essais, les sphères sont toujours placées de la même façon sur les tiges de bois. Un maximum de six essais est attribué au sujet pour chacun des modèles. Les temps de planification et d'exécution sont enregistrés pour chaque essai. De plus, le nombre de modèles correctement complétés au premier essai, le nombre d'essais requis par le participant pour répliquer adéquatement un modèle et le nombre d'essais totaux requis pour compléter les 12 modèles sont comptabilisés.

Jusqu'à présent, très peu d'études impliquant l'administration de la Tour de Londres à des enfants épileptiques ont été réalisées. L'une de ces études (Hernandez et al., 2002) a démontré la présence de comportements plus impulsifs ainsi que des temps de planification et d'exécution anormaux chez les patients présentant une épilepsie du lobe frontal. En effet, ces enfants prenaient moins de temps à planifier et anticiper les mouvements qu'ils allaient faire et prenaient significativement plus de temps pour compléter les 12 modèles que les enfants souffrant d'épilepsie temporale ou d'absences. Ces résultats indiquent que les pauvres habiletés de planification mesurées chez les enfants atteints d'épilepsie frontale seraient principalement attribuables au contrôle inadéquat des impulsions. D'autres auteurs ont utilisé des mesures semblables à la Tour de Londres, telles que le Labyrinthe du Weschler Intelligence Scale for Children - III (WISC), auprès d'enfants atteints d'épilepsie frontale et ont également pu mettre en

évidence des troubles importants de planification (Boone et al., 1988 ; Jambaqué & Dulac, 1989). Toutefois, rappelons que parmi tous les tests utilisés par Hernandez et al., la Tour de Londres s'est avérée être l'outil le plus sensible aux effets de l'épilepsie frontale.

Habiletés attentionnelles

Le cortex préfrontal serait impliqué de façon importante dans le contrôle de l'attention (Fuster, 1997). Un déficit attentionnel est d'ailleurs mesuré chez certains patients présentant une lésion frontale. Ce trouble serait attribuable à une difficulté à ignorer des stimuli non pertinents (Botez, 1987 ; Damasio & Anderson, 1993 ; Luria, 1969 ; Marlowe, 1992 ; Mateer & Williams, 1991). Chez les patients avec une épilepsie frontale, une grande impulsivité et une susceptibilité à l'interférence sont généralement mesurées (Hernandez et al., 2002 ; Luria, 1969). Une épilepsie localisée dans le lobe frontal pourrait donc engendrer une altération des fonctions attentionnelles. Dans ce contexte, Hernandez et al. (2003) se sont penchés sur les problèmes attentionnels présentés par les enfants souffrant de diverses formes d'épilepsie. Les enfants atteints d'épilepsie frontale, d'épilepsie temporale ou d'absences obtenaient des performances moindres aux diverses tâches attentionnelles comparativement aux enfants contrôles. Cependant, les patients avec une épilepsie frontale présentaient des problèmes d'attention nettement plus marqués que les enfants des deux autres groupes épileptiques et ce, dans différents types de tâches d'attention.

Attention soutenue. Une version auditive du Test de Performance Continue (Morasse & Desmarais, données non publiées) a été administrée aux enfants des trois groupes. Comme dans la condition de mémoire de travail, les participants doivent écouter une cassette sur laquelle une voix féminine monotone énumère pendant cinq minutes une série de lettres. Le sujet doit répondre à une lettre cible préalablement déterminée en levant la main. Dans cette condition, le participant doit répondre à chaque fois qu'il entend la lettre « A ».

La performance des trois groupes est altérée comparativement au groupe contrôle (Hernandez et al., 2003). En effet, les enfants épileptiques omettent davantage de répondre à la cible que les enfants contrôles. Cependant, les enfants atteints d'épilepsie frontale obtiennent des performances plus déficitaires que les patients souffrant d'épilepsie temporale, en produisant significativement plus de faux positifs. Ce résultat pourrait être expliqué par une plus grande impulsivité chez les enfants avec épilepsie frontale. En fait, des résultats similaires ont été obtenus par Jambaqué et Dulac (1989) : une performance déficitaire était enregistrée à cette mesure d'attention soutenue chez un jeune garçon de 8 ans présentant une épilepsie avec foyer fronto-temporal droit.

Dans une étude récente, Auclair, Jambaqué, Dulac, LaBerge and Sieroff (2005) ont utilisé une tâche d'attention préparatoire afin de vérifier la présence de troubles d'attention soutenue chez de jeunes patients présentant une épilepsie frontale. Ainsi, ils ont administré cette tâche à huit enfants souffrant d'épilepsie du lobe frontal, dix enfants présentant une épilepsie du lobe temporal et neuf enfants neurologiquement sains. L'attention préparatoire est décrite par les auteurs comme un type d'attention soutenue, puisqu'elle se prolonge sur une période relativement longue d'attente de la survenue d'un stimulus cible généralement présenté parmi des distracteurs (voir Laberge, Auclair & Sieroff, 2000). Lors de cette tâche, les enfants devaient appuyer sur une touche le plus rapidement possible lors de l'apparition du stimulus cible et ne donner aucune réponse lorsqu'un distracteur était présenté ou lorsqu'aucune stimulation n'apparaissait à l'écran. La fréquence d'apparition des distracteurs variait d'un bloc à l'autre, permettant de mesurer une courbe de temps de réaction qui refléterait la relation entre le temps de réaction et la fréquence des distracteurs. Les résultats montrent que les enfants atteints d'épilepsie frontale sont beaucoup plus sensibles à la présence de distracteurs et font plus d'omissions que les patients souffrant d'épilepsie temporale et que les enfants neurologiquement sains. Ainsi, l'épilepsie frontale affecterait les capacités de l'enfant à se préparer à la survenue d'une cible et engendrerait un niveau plus élevé de distractibilité comparativement aux jeunes patients souffrant d'épilepsie temporale ou aux enfants ne présentant aucune affection neurologique.

Attention auditive. Mis à part au Test de Performance Continue dont une faible performance peut être attribuable à une grande impulsivité (voir explication ci-haut), aucune différence entre des enfants souffrant d'épilepsie du lobe frontal et ceux démontrant une épilepsie temporale ou des absences n'est obtenue aux tâches impliquant l'attention auditive (Hernandez et al., 2003). En effet, les trois groupes performant de la même façon aux sous-tests Empan de Chiffres et Arithmétique du WISC-III qui ont une importante composante d'attention auditive (Hernandez et al., 2003). Toutefois, Boone et al. (1988) ont mesuré une performance déficitaire à ces deux sous-tests chez une jeune fille de 13 ans souffrant d'épilepsie frontale avec foyers bilatéraux. Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que ces sous-tests impliquent d'autres fonctions cognitives, telles que les habiletés de raisonnement mathématique ou quantitatif, qui ne seraient pas systématiquement affectées chez les enfants souffrant de dysfonction frontale.

Attention visuelle. L'indice de rapidité de traitement de l'information (RTI) du WISC-III, mesuré à l'aide des performances obtenues aux sous-tests Substitution et Recherche de Symboles, reflète entre autres les habiletés d'attention visuoperceptuelle. Hernandez et al. (2003), ont mesuré un RTI plus faible chez les enfants souffrant d'épilepsie du lobe frontal que chez les patients présentant des absences ou une épilepsie temporale. De plus, une analyse qualitative démontrait que les enfants avec une épilepsie frontale étaient non seulement plus lents, complétant donc moins d'items, mais commettaient également plus d'erreurs que ceux appartenant aux autres groupes.

Ces différents troubles d'attention concordent avec les observations faites par les parents d'enfants avec épilepsie frontale. Effectivement, ces derniers décrivent leurs enfants comme étant plus souvent distraits et nerveux que les parents des enfants présentant d'autres types d'épilepsie.

Mémoire

Des troubles mnésiques sont fréquemment rapportés chez des patients souffrant d'épilepsie frontale et d'épilepsie temporale. Toutefois, les résultats à ce sujet sont souvent ambigus. Delaney, Rosen, Mattson et Novelly (1980) ont mis en évidence, chez des patients souffrant d'épilepsie temporale, des troubles de mémoire verbale et visuelle à l'aide de l'Échelle de Mémoire de Weschler (WMS). Dans cette même étude, les patients présentant une épilepsie du lobe frontal obtenaient des performances normales à cette batterie de tests. Contrairement à Delaney et ses collaborateurs, Kemper, Helmstaedter, Holinka & Elger (1992) rapportaient des déficits analogues chez les patients ayant une épilepsie frontale et une épilepsie temporale à des tâches mnésiques. Selon ces auteurs, les troubles de mémoire mesurés chez les patients victimes d'épilepsie du lobe temporal seraient reliés à une incapacité à transférer adéquatement l'information de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme, tandis que le déficit de mémoire des patients atteints d'épilepsie frontale s'expliquerait plutôt par un trouble attentionnel et une difficulté à employer des stratégies appropriées qui faciliteraient l'encodage de l'information (Milner, 1964 ; Milner, Petrides & Smith, 1985).

Chez la population pédiatrique, Jambaqué, Dellatolas, Dulac, Ponsot et Signoret (1993) ont mis en évidence des troubles mnésiques chez des enfants souffrant d'épilepsie du lobe frontal. En effet, ces patients obtenaient des performances déficitaires à la Batterie de Mémoire de Signoret. Plus précisément, ils avaient une faible performance à des tâches de mémoire associative et de mémoire sérielle. Ainsi, les troubles mnésiques mesurés chez ces enfants présentant une épilepsie frontale pouvaient être attribués à un problème d'organisation et de planification. Plus récemment, plusieurs équipes ont évalué différents types de mémoire (verbale, visuelle et procédurale) chez des enfants souffrant de divers types d'épilepsie.

Mémoire verbale. Riva et al. (2002 ; 2005) ainsi qu'Hernandez et al. (2003) ont administré le Test d'Apprentissage Verbal de Californie (CVLT) à des enfants présentant une épilepsie frontale. Le CVLT est une tâche au cours de laquelle l'enfant doit mémoriser une liste de 15 mots (liste A) en cinq essais. Par la suite, une deuxième liste (liste B) de même longueur est lue à l'enfant qui doit encore une fois mémoriser les mots. Le participant doit ensuite énumérer les items de la liste A librement (rappel immédiat) ou regroupés selon quatre catégories (rappel catégoriel). Finalement, vingt minutes plus tard, il est demandé à nouveau à l'enfant d'énumérer la liste A (rappel différé). Contrairement à Riva et al. (2005) qui ne mesuraient aucun déficit à cette tâche chez un groupe d'enfants atteints d'épilepsie frontale, Riva et al. (2002) rapportent une performance déficitaire au rappel libre et différé du CVLT chez de jeunes patients présentant une épilepsie frontale gauche. Ces auteurs attribuent toutefois cette faible performance à un problème d'organisation spontanée du matériel verbal en catégories plutôt qu'à un trouble de mémorisation des mots. Au niveau qualitatif, les patients présentant une plus grande fréquence des crises fournissaient un nombre plus élevé de réponses impulsives et persévératives et montraient une grande sensibilité à l'interférence. Bien qu'Hernandez et al. (2003) rapportent une faible performance au rappel libre et différé du CVLT chez les enfants atteints d'une épilepsie frontale, temporale ou généralisée, ces auteurs observent tout comme Riva et al. (2002) que les patients souffrant d'épilepsie frontale fournissaient davantage de réponses impulsives et persévératives et étaient plus sensibles à l'interférence que les enfants des deux autres groupes. Hernandez et al. indiquent également que la performance des enfants avec épilepsie frontale tendait à diminuer lors du cinquième essai de mémorisation de la liste A, ce qui suppose des capacités d'apprentissage et d'attention soutenue limitées. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par Luria (1966) chez les adultes porteurs d'une lésion du lobe frontal. En effet, ces adultes obtenaient une courbe d'apprentissage semblable à celle observée chez les enfants présentant une épilepsie frontale.

Mémoire visuelle et organisation visuospatiale. La Figure Complexe de Rey (Lezak, 1983) mesure la mémoire visuelle ainsi que les habiletés visuo-spatiales. Cette épreuve consiste en un modèle géométrique complexe qui doit d'abord être copié par le

participant qui devra ensuite le dessiner de mémoire après des délais de trois minutes (rappel immédiat) et de 30 minutes (rappel différé). Les adultes ayant une dysfonction frontale présentent parfois une difficulté lors de la reproduction et du rappel immédiat de la figure (Kaplan, 1983). Ces déficits ne seraient pas directement attribuables à un trouble au niveau de l'encodage (Milner et al., 1985), mais pourraient plutôt être expliqués par un manque d'organisation visuo-spatiale. Chez les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal, une faible performance au rappel immédiat est souvent mesurée, mais dans ce cas, celle-ci serait plutôt imputable à des déficits mnésiques qui sont d'ailleurs fréquemment rapportés chez les enfants victimes d'une épilepsie temporale (Jambaqué et al., 1993; Seidenberg, 1989). En comparant de jeunes patients atteints d'épilepsie frontale, d'épilepsie temporale ou d'absences, Hernandez et al. (2003) ont obtenu ce même profil neuropsychologique en administrant la Figure Complexe de Rey. En effet, dans cette étude, les enfants les plus atteints étaient ceux souffrant d'épilepsie frontale et d'épilepsie temporale. Les participants victimes d'une épilepsie du lobe frontal présentaient plus de difficultés lors de la reproduction de la figure, tandis que ceux avec une épilepsie temporale obtenaient un rappel immédiat déficitaire. Comme chez l'adulte présentant une épilepsie frontale, une organisation perceptuelle déficitaire ainsi qu'une grande impulsivité lors de l'exécution de la tâche semblent responsables des difficultés observées chez les enfants atteints d'épilepsie du lobe frontal. Pour leur part, les enfants avec une épilepsie temporale présenteraient des problèmes d'encodage qui expliqueraient les troubles lors du rappel immédiat.

Dans une autre étude (Riva et al., 2002), des déficits d'analyse visuo-spatiale ont également été mis en évidence à l'aide du sous-test Images à Compléter du WISC-R, chez des enfants présentant une épilepsie frontale gauche. Cela reflèterait donc une difficulté à traiter l'information visuo-spatiale locale (analyse des détails plutôt que de la configuration) chez ces patients, ce qui confirme le résultat de certaines études affirmant que l'hémisphère gauche est plus efficace dans le traitement local de l'information, tandis que l'hémisphère droit serait spécialisé dans le traitement global de l'information (Martinez et al., 1997).

Mémoire procédurale. Les lobes frontaux semblent être impliqués dans l'acquisition de certaines habiletés, particulièrement celles qui font appel à l'apprentissage de séquences ordonnées (Moscovitch, Vrizen & Goshen-Gottstein, 1993). De Guise et al. (1996) ont d'ailleurs mis en évidence la contribution des lobes frontaux lors d'un apprentissage procédural visuo-moteur chez l'adulte épileptique. Ces résultats ont également été confirmés auprès d'une population pédiatrique (de Guise et al., 1999). Effectivement, trois jeunes patients atteints d'épilepsie frontale, trois enfants présentant une épilepsie temporale et 10 participants contrôles devaient compléter une tâche d'apprentissage procédural, soit la tâche de temps de réaction sériels de Nissen et Bullemer (1987). Le groupe souffrant d'épilepsie frontale a obtenu des temps de réaction plus longs et un nombre d'erreurs plus élevé que le groupe contrôle, principalement lors de l'utilisation de la main controlatérale au site épileptique. De plus, suite à un entraînement, on note une diminution des temps de réaction et du nombre d'erreurs chez les participants contrôles et les enfants porteurs d'épilepsie temporale, ce qui n'est pas observé chez les jeunes patients frontaux. Il est donc possible de conclure que les enfants avec une épilepsie frontale présentent un trouble de la mémoire procédurale, ce qui confirme l'implication des régions frontales dans un tel type d'apprentissage.

Lecture

Des déficits de lecture sont observés plus fréquemment chez les enfants épileptiques que chez les enfants normaux du même âge (Black & Hynd, 1995 ; Stores & Hart, 1976). De plus, l'épilepsie partielle complexe est associée à des déficits de lecture plus sévères que l'épilepsie généralisée. Vanasse et al. (2005) ont comparé la performance d'enfants souffrant d'épilepsie frontale ou présentant des absences à la performance d'enfants normo-lecteurs dans différentes tâches de lecture. Ils ont rapporté que les enfants atteints d'épilepsie du lobe frontal présentaient des performances significativement plus faibles que les participants contrôles dans la majorité des tâches métaphonologiques impliquant le traitement de phonèmes (inversion, synthèse) ainsi que dans des tâches de lecture de mots irréguliers et de non-mots. Ces résultats impliquent

que les enfants présentant une épilepsie frontale sont particulièrement à risque de présenter des déficits métaphonologiques, ce qui compromettrait leurs habiletés d'acquisition de la lecture et de l'écriture.

Comportement social et affectif

Les lobes frontaux sont généralement associés au contrôle et à l'autorégulation du comportement social, du fonctionnement cognitif et des habiletés affectives. Ces fonctions sont normalement acquises lors de l'enfance afin d'assurer un fonctionnement psychosocial adéquat (Seidenberg, 1989). Ainsi, les enfants sont particulièrement vulnérables à l'impact négatif de l'épilepsie. De nombreuses études ont d'ailleurs mis en évidence une dysfonction cognitive et un trouble d'adaptation sociale chez des enfants ayant subi une lésion du lobe frontal (Marlowe, 1992 ; Grattant & Estlinger, 1992). Toutefois, les habiletés affectives et sociales des enfants souffrant d'épilepsie frontale n'ont été que très peu étudiées. Boone et al. (1988) ont rapporté le cas d'une jeune fille de 13 ans souffrant d'épilepsie frontale. Cette patiente présentait un syndrome frontal marqué par des changements soudains de comportements tels qu'une desinhibition sexuelle, une baisse d'intérêt envers son hygiène corporelle ainsi qu'une tendance vers l'agression verbale et physique. Dans une autre étude de cas, Jambaqué et Dulac (1989) ont évalué un garçon de 8 ans qui, tout comme la patiente évaluée par Boone et al., présentait des changements affectifs importants ainsi qu'une altération de la personnalité. De plus, ce patient était hyperactif et avait de la difficulté à contrôler sa colère et son irritation. Récemment, Hernandez et al. (2003) se sont intéressés aux habiletés affectives et sociales des enfants souffrant d'épilepsie frontale en utilisant le Questionnaire Comportemental pour Enfants d'Achenbach (Achenbach & Edelbrock, 1993). Ils ont observé que les parents des patients atteints de ce type d'épilepsie ont tendance à rapporter plus de problèmes chez leur enfant, particulièrement au niveau de l'attention, de l'organisation de la pensée et des habiletés sociales que les parents d'enfants porteurs d'autres types d'épilepsie tels que l'épilepsie temporale ou l'épilepsie généralisée (absences). Il serait donc pertinent lors des évaluations neuropsychologiques d'enfants

souffrant d'épilepsie du lobe frontal d'inclure au protocole un questionnaire comportemental, des entrevues auprès des parents et des professeurs ainsi qu'une observation du patient dans différents contextes sociaux afin d'identifier d'éventuels changements comportementaux. Cela n'est bien sûr possible que dans un contexte d'évaluation idéal et peut s'avérer difficilement applicable dans la pratique quotidienne.

CHIRURGIE DE L'ÉPILEPSIE FRONTALE CHEZ L'ENFANT

La majorité des épilepsies sont traitées par une médication anticonvulsivante. Cette dernière contribue à résorber complètement les crises dans 25% à 30% des cas (Killgore et al., 1999). Malheureusement, 20% des enfants épileptiques démontrent une pharmaco-résistance et dans de tels cas, le recours à un traitement alternatif doit être envisagé afin de diminuer ou d'éliminer les symptômes épileptiques (Boon et al., 1999). Le traitement alternatif généralement privilégié est la neurochirurgie (Lippé, Sauerwein & Lassonde, 2004; Marsh, 1995). Celle-ci permet d'éliminer ou de diminuer significativement les crises dans 50 à 90% des cas (Smith, 2001). La chirurgie étant assez couramment effectuée chez les enfants épileptiques, plusieurs études se sont penchées sur les effets comportementaux et neuropsychologiques d'un tel type d'intervention. La majorité de ces études porte toutefois sur des patients souffrant d'épilepsie temporale, alors que très peu d'études impliquent des enfants présentant une épilepsie du lobe frontal.

Chez l'adulte, Helmstaedter, Gleissner, Zentner & Elger (1998) ont observé une amélioration de la mémoire à court terme trois mois suite à une chirurgie de l'épilepsie chez des patients ne présentant plus de crises. Par ailleurs, selon cette étude, une neurochirurgie impliquant le cortex prémoteur et les aires motrices supplémentaires engendre une détérioration du maintien et de l'inhibition de la réponse, alors qu'un trouble langagier apparaît suite à une chirurgie pratiquée dans l'hémisphère gauche.

Lendt et al (2002) ont examiné si des effets semblables étaient observés chez les enfants en procédant à une évaluation neuropsychologique pré et post- (1 an après) chirurgicale de 12 enfants souffrant d'épilepsie frontale. Les auteurs rapportent une amélioration de la performance des patients lors de tâches mesurant la vitesse de traitement de l'information, la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. En fait, l'amélioration de l'attention et de la mémoire à long terme était principalement liée à l'augmentation de la performance de deux enfants présentant encore des crises suite à la chirurgie, mais qui démontraient néanmoins une diminution marquée des crises : cette réduction de la fréquence des crises serait donc responsable des améliorations mnésiques. Finalement, l'hémisphère impliqué dans l'acte chirurgical n'influencerait pas significativement les résultats de l'évaluation neuropsychologique suite à la chirurgie. Les auteurs croient que la fréquence élevée d'enfants présentant une dominance langagière hémisphérique atypique serait la cause de ce résultat. Le test à l'amobarbital intracarotidien, qui permet de documenter la latéralisation du langage, indiquait, en effet, que quatre enfants présentaient une dominance langagière atypique.

Les habiletés langagières suite à une neurochirurgie de l'épilepsie frontale ont également été évaluées par Blanchette et Smith (2002) chez neuf enfants souffrant d'une épilepsie du lobe frontal et présentant une dominance langagière dans l'hémisphère gauche. Seules deux tâches verbales semblent démontrer un effet de latéralité. En effet, Blanchette et Smith rapportent que les enfants ayant subi une lésion dans l'hémisphère droit performaient mieux à l'épreuve de fluence verbale et au sous-test Compréhension du WISC que les enfants ayant subi une chirurgie dans l'hémisphère gauche. Toutefois, cet effet n'était mesuré que dans ces deux épreuves alors que les auteurs ont utilisé de nombreuses mesures. Contrairement aux résultats rapportés dans les études chez l'adulte, très peu de changements linguistiques ont donc été mesurés suite à la chirurgie, ce qui s'expliquerait par un phénomène de plasticité cérébrale. Ainsi, une certaine réorganisation cérébrale surviendrait chez les jeunes patients subissant une neurochirurgie, permettant ainsi une meilleure conservation des habiletés cognitives.

En résumé, les études portant sur les effets comportementaux et neuropsychologiques de la chirurgie de l'épilepsie frontale chez l'enfant démontrent en général peu d'effets négatifs de l'acte chirurgical sur les fonctions frontales. Toutefois, très peu d'études ont été réalisées, ce qui ne permet pas encore d'apporter avec certitude des conclusions sur le sujet.

CONCLUSION

Les enfants souffrant d'épilepsie frontale présentent généralement un profil neuropsychologique spécifique, comportant certains déficits cognitifs typiquement associés aux lobes frontaux. Ainsi, ces enfants démontrent une vitesse d'exécution anormalement lente dans plusieurs tâches ainsi qu'une coordination et une programmation motrices altérées. Ils présentent également un trouble d'inhibition de l'activité motrice, une grande sensibilité à l'interférence et des problèmes persévératifs. De plus, ces patients ont une très grande impulsivité, ce qui affecte leur performance à diverses tâches, notamment celles impliquant les capacités de planification et d'attention soutenue. Des troubles attentionnels, surtout de nature visuelle, ainsi que des problèmes de mémoire de travail composent également le profil neuropsychologique de l'enfant souffrant d'épilepsie du lobe frontal. On mesure aussi chez ces derniers des difficultés d'organisation perceptuelle, de mémoire procédurale et de lecture. Ces enfants ont également des troubles d'initiation de la recherche verbale. Finalement, des troubles comportementaux et sociaux importants sont souvent rapportés par les parents et observés en évaluation. Bien que très peu de données ne soient disponibles, il semble que ces déficits ne soient pas spécifiques à l'hémisphère porteur du foyer épileptique (Riva et al. 2005).

Il est à noter que certains déficits cognitifs sont plus marqués chez les enfants âgés de moins de 13 ans. Cela suggère que l'épilepsie pourrait retarder le développement et l'émergence de certaines fonctions cérébrales ainsi que la maturation des lobes frontaux. Ainsi, l'apparition des stades de développement (Welsh et al., 1991) décrits au début de ce chapitre, pourrait être décalée. Plus spécifiquement, les stades « 10 ans » (contrôle des impulsions) et « plus de 12 ans » (maturité de la fluence verbale, maîtrise de séquences motrices et habiletés de planification) seraient particulièrement retardés par l'épilepsie du lobe frontal, ce qui expliquerait une partie des déficits observés chez les enfants souffrant de cette atteinte épileptique.

L'élaboration du profil neuropsychologique des enfants victimes d'épilepsie du lobe frontal demande une évaluation spécifique et rigoureuse. Plusieurs tests, tels que le Test de la Planche de Purdue, le Test de Performance Unimanuelle et Bimanuelle de Thurstone, la fluence verbale, le Test de Performance Continue, le Test des Séquences Motrices de Luria, la Tour de Londres et certains sous-tests du WISC – III, particulièrement les sous-tests de Substitution et de Recherche de Symboles, s'avèrent très sensibles aux déficits mesurés chez cette population et leur utilisation est fortement recommandée lors de l'évaluation neuropsychologique d'un enfant présentant une épilepsie du lobe frontal. La pertinence des outils utilisés lors de l'évaluation est d'une importance capitale puisque le plan d'intervention et les objectifs de la réadaptation seront adaptés aux limites cognitives et comportementales de l'enfant aux différents stades de son développement.

En détectant rapidement la présence de déficits moteurs, cognitifs et comportementaux, il sera dès lors possible de fournir à l'enfant un traitement rééducatif approprié visant à minimiser les conséquences à long terme sur l'apprentissage, le fonctionnement social et le devenir socio-occupationnel.

RÉFÉRENCES

- Achenbach, T. M. & Edelbrock, C. (1993). Manual for the child behavior check list. Burlington : University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Addy, C. (1987). Cognitive functions in children with epilepsy. Developmental Medicine and Child Neurology, 29, 394-397.
- Anderson, P., Anderson, V. & Garth, J. (2001). A process-oriented approach to scoring the Complex Figure of Rey. The Clinical Neuropsychologist, 15, 81-94.
- Anderson, P., Anderson, V. & Lajoie, G. (1995). The Tower of London Test : Validation and standardization for pediatric populations. The Clinical Neuropsychologist, 10, 54-65.
- Anderson, V., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R. & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. Developmental Neuropsychology, 20, 385-406.
- Anderson, V., Lajoie, G. & Bell, R. (1995). Neuropsychological assessment of school-aged child. Melbourne, Australia: Department of Psychology, University of Melbourne.
- Auclair, L., Jambaqué, I., Dulac, O., LaBerge, D. & Sieroff, E. (2005). Deficit of preparatory attention in children with frontal lobe epilepsy. Neuropsychologia, 43, 1701-1712.
- Black, K., C. & Hynd, G. W. (1995). Epilepsy in the school aged child : cognitive-behavioral characteristics and effects on academic performance. School Psychology Quarterly, 10, (4), 345-358.
- Blanchette, N. & Smith, M. L. (2002). Language after temporal or frontal lobe surgery in children with epilepsy. Brain and Cognition, 48, 2-3, 280-284.
- Boone, K., B., Miller, B., L., Rosenberg, L., Durazo, A., McIntyre, H. & Weil, M. (1988). Neuropsychological and behavioral abnormalities in an adolescent with frontal lobe seizures. Neurology, 38, 583-586.
- Botez, M. I. (1987). Les syndromes du lobe frontal. Dans M. I. Botez (Ed.), Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement (pp. 117-134). Montréal : Les Presses de l'Université de Montréal et Paris : Masson.

Botez, M. I. (1996). Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement (2^{ème} édition). Montréal : Masson.

Bourgeois, B., Prensky, A., Palkes, H., Talent, B. & Busch, S. (1983). Intelligence in epilepsy : a prospective study in children. Annals in Neurology, 14, 438-444.

Casey, B. J., Giedd, J. N. & Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. Biological Psychology, 54, 241-257.

Chelune, G. J. & Baer, R. A. (1986). Developmental norms for the Wisconsin Card Sorting Test, Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 8, (3), 219-228.

Damasio, A. R. & Anderson, S. W. (1993). The frontal lobes. Dans K. M. Heilman & E. Valenstein (Eds.), Clinical neuropsychology (pp. 409-460). New York: Oxford University Press.

De Guise, E., Jambaqué, I., Dulac, O. & Lassonde, M. (1999). Absence of procedural learning in children with frontal lobe damage. Brain and Cognition, 40, 1-13.

De Guise, E., Quattrini, A., Papo, I., Pesce, M., Foschi, N. & Lassonde, M. (1996). Callosal and cortical contribution to procedural learning. Society for Neuroscience Abstracts, 22, 1448.

Delaney, R. C., Rosen, A. J., Mattson, R. H. & Novelly, R. A. (1980). Memory function in focal epilepsy : a comparison of non-surgical unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. Cortex, 16, 103-117.

Dempster, F. N. (1993). Resistance to interference : Developmental changes in a basic processing mechanism. Dans M. L. Howe & R. Pasnak (Eds.), Emerging themes in cognitive development foundations volume 1 (pp. 3-27). New York : Springer-Verlag.

Farwell, J., Dodrill, C. & Batzel, L. (1985). Neuropsychological abilities of children with epilepsy. Epilepsia, 26, 395-400.

Frisk, V. & Milner, B. (1990). The relationship of working memory to the immediate recall of stories following unilateral temporal or frontal lobectomy. Neuropsychologia, 28, 121-135.

Fuster, J. (1993). Frontal lobes. Current development : Past, present, and future, 3, 160-165.

Fuster, J. M. (1997). Human neuropsychology. Dans J. M. Fuster (Ed.), The prefrontal cortex (pp. 1500-1584). New York : Lippincott-Raven.

Gent, L., Mishkin, M. & Teuber, H. L. (1962). Short-term memory after frontal lobe injury in man. Journal of Comparative Physiology and Psychology, 55, 705-709.

Giedd, J., Snell, J., Lange, N., Rajapaske, J., Casey, B., Kozuch, P., Vaitus, A., Vauss, Y., Hamburger, S., Kaysen, D. & Rapoport, J. (1996). Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development : Ages 4-18. Cerebral Cortex, 6, 551-560.

Grattan, R. M. & Eslinger, P. J. (1992). Long-term psychological consequence of childhood frontal lobe lesion in patient D. T., Brain and Cognition, 20, 185-195.

Hale, S., Bronik, M. & Fry, A. (1997). Verbal and spatial working memory in school-ages children: developmental differences in susceptibility to interference. Developmental Psychology, 33, 364-371.

Helmstaedter, C., Gleissner, U., Zentner, J. & Elger, C. E. (1998). Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy, Neuropsychologia, 4, 333-341.

Helmstaedter, C., Kemper, B. & Elger, C. E. (1996). Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy, Neuropsychologia, 34, (5), 399-406.

Hernandez, M. A., Sauerwein, H. C., Jambaqué, I., de Guise, E., Lussier, F., Lortie, A., Dulac, O. & Lassonde, M. (2002). Deficits in executive functions and motor coordination in children with frontal lobe epilepsy. Neuropsychologia, 40, 384-400.

Hernandez, M. A., Sauerwein, H. C., Jambaqué, I., de Guise, E., Lussier, F., Lortie, A., Dulac, O. & Lassonde, M. (2003). Attention, memory, and behavior adjustment in children with frontal lobe epilepsy. Epilepsy and Behavior, 4, (5), 522-536.

Hudspeth, W. & Pribram, K. (1990). Stages of brain and cognitive maturation. Journal of Educational Psychology, 82, 881-884.

Huttenlocher, P. & Dabholkar, A. (1997). Developmental anatomy of prefrontal cortex. Dans N. Krasnegor, G. R. Lyon & P. Goldman-Rakic (Eds.), Development of the prefrontal cortex : Evolution, neurobiology, and behaviour (pp. 69-84). Baltimore, MA : Brookes.

Jambaqué, I., Dellatolas, G., Dulac, O., Ponsot, G. & Signoret, J. L. (1993). Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy. Neuropsychologia, 31 (12), 1321-1337.

Jambaqué, I. & Dulac, O. (1989). Syndrome frontal réversible et épilepsie chez un enfant de 8 ans. Archives Française de Pédiatrie, 46, 525-529.

Jernigan, T. L. & Tallal, P. (1990). Late childhood changes in brain morphology observable with MRI. Developmental Medicine and Clinical Neurology, 32, 379-385.

Kaplan, E. (1983). A process approach to neuropsychological assessment. Dans H. Goodglass & E. Kaplan (Eds.), The assessment of aphasia and related disorders (pp. 125-167). Philadelphia : Lea and Febiger.

Kemper, B., Helmstaedter, C., Holinka, B. & Elger, C. E. (1992). Kognitive profile von praechirurgischen patienten mit frontal- und temporallappenepilepsie. Dans D. Scheffner (Ed.), Epilepsie '91 (pp. 345-350). Reinbeck : Einhorn-Press Verlag.

Kennedy, C., Sakaruda, O., Shinohara, M. & Miyaoka, M. (1982). Local cerebral glucose utilization in the newborn macaque monkey. Annals of Neurology, 12, 333-340.

Killgore, W. D. S., Glosser, G., Casasanto, D. J., French, J. A., Alsop, D. C., & Detre, J. A. (1999). Functional MRI and the Wada test provide complementary information for predicting post-operative seizure control. Seizure, 8, 450-455.

Klingberg, T., Vaidya, C., Gabriele, J., Moseley, M. & Hedehus, M. (1999). Myelination and organization of the frontal white matter in children : A diffusion tensor study. Neuroreport, 10, 2817-2821.

Laberge, D., Auclair, L. & Sieroff, E. (2000). Preparatory attention: Experiment and theory. Consciousness and Cognition, 9, 396-434.

Lassonde, M. & Sauerwein, H. C. (1996). Tests spécifiques dans l'évaluation neuropsychologique pré- et post-chirurgicale de l'enfant atteint d'épilepsie. A. N. A. E., numéro hors série, 43-48.

Lendt, M., Gleissner, U., Helmstaedter, C., Sassen, R., Clusmann, H. & Elger, C. E. (2002). Neuropsychological outcome in children after frontal lobe epilepsy surgery, Epilepsy and Behavior, 3, 51-59.

Lepage, M., Beaudoin, G., Boulet, C., O'Brien, I., Marcantoni, W., Bourgoin, P. & Richer, F. (1999). Frontal cortex and the programming of repetitive tapping

movements in man : lesion effects and functional neuroimaging. Brain Research, 8, 17-25.

Levin, H. S., Culhane, K. A., Hartmann, J., Evankovich, K., Mattson, A. J., Harward, H., Ringholz, G., Ewing-Cobs, L. & Fletcher, J. M. (1991). Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. Developmental Neuropsychology, 7, (3), 377-395.

Levin H. S., Mendelsohn, D. B., Lilly, M. A. & Fletcher, J. M. (1994). Tower of London performance in relation to magnetic resonance imaging following closed head injury in children. Neuropsychology, 8, 171-179.

Lezak, M. D. (1983). Neuropsychological assessment. New York : Oxford University Press.

Lippé, S., Sauerwein, H. C., Lasonde, M. (2004). Neuropsychologie de l'épilepsie de l'enfant. Dans P. Nolin & J. P. Laurent (Eds), Neuropsychologie, Cognition et Développement de l'enfant (pp. 135-161). Montréal : Presses de l'Université du Québec.

Luria, A. R. (1966). Higher cortical functions in man. New York : Basic Books.

Luria, A. R. (1969). Frontal lobe syndromes. Dans P. J. Vinken, G. W. Bruyn & A. Biemond (Eds.), Handbook of clinical neurology (vol. 2, pp. 725-757). Amsterdam : North-Holland Publishing Company.

Luria, A. R. (1973). The working brain : an introduction of neuropsychology. New York : Basic Books.

Lussier, F., Guérin, F., Dufresne, A., Lassonde, M. (1998). Étude normative développementale des fonctions exécutives: La Tour de Londres, A.N.A.E., 47, 42-52.

Marlowe, W. (1992). The impact of right prefrontal lesion on the developing brain. Brain and Cognition, 20, 205-213.

Marsh, W. R. (1995). Epilepsy surgery. Epilepsy, 5 (4), 729-738.

Martinez, A., Moses, P., Frank, L., Buxton, R., Wong, E. & Stiles, J. (1997). Hemispheric asymmetries in global and local processing: Evidence from fMRI. Neuroreport, 8, 1685-1689.

Mateer, C. A. (1990). Cognitive and behavioural sequelae of face and forehead injury in childhood. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 12, 95.

Mateer, C. A. & Williams, D. (1991). Effects of frontal lobe injury in childhood. Developmental Neuropsychology, 7, (2), 359-376.

Milner, B. (1963). Effects of different brain lesions on card sorting. Archives of Neurology, 9, 90-100.

Milner, B. (1964). Some effects of frontal lobectomy in man. Dans J. M. Warren & K. Akert (Eds.), The frontal granular cortex and behaviour (pp. 313-334). New York : Mc Graw Hill.

Milner, B. (1982). Some cognitive effects of frontal lobe lesions in man. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 298, 211-226.

Milner, B., Petrides, M. & Smith, M. L. (1985). Frontal lobe and temporal organization of memory. Human Neurobiology, 4, 137-142.

Moscovitch, M., Vrizen, E. & Goshen-Gottstein, Y. (1993). Implicit tests of memory in patients with focal lesions or degenerative brain disorders. Dans F. Boller & J. Grafman (Eds.), Handbook of Neuropsychology, Volume 8 (pp.133-173). New York : Elsevier.

Nissen, M. J. & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. Cognitive Psychology, 19, 1-32.

Nolan, M. A., Redoblado, M. A., Lah, S., Sabaz, M., Lawson, J. A., Cunningham, A. M., Bleasel, A. F. & Bye, A. M. E. (2003). Intelligence in childhood epilepsy syndromes. Epilepsy Research, 53, 139-150.

Passler, M. A., Isaac, W. & Hynd, G. W. (1985). Neuropsychological development of behavior attributed to frontal lobe functioning in children. Developmental Neuropsychology, 1, 349-370.

Peña-Casanova, J. (1990). Programa integrado de exploracion neuropsicologica-Test Barcelona Manual. Barcelone : Masson.

Pennington, B. F. & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 37, 51-87.

Petrides, M. (1985). Deficits on conditional associative-learning task after frontal- and temporal-lobe lesions in man. Neuropsychologia, 23, (5), 601-614.

Petrides, M., Alivisatos, B., Evans, A. C. & Meyer, E. (1993). Dissociation of human mid-dorsal from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 90, 873-877.

Petrides, M., Alivisatos, B., Meyer, E. & Evans, A. C. (1993). Functional activation of human frontal cortex during the performance of verbal working memory task. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 90, 878-882.

Prévost, J., Lortie, A., Nguyen, D., Lassonde, M. & Carmant, L. (2006). Nonlesional frontal lobe epilepsy (FLE) of childhood : clinical presentation, response to treatment and comorbidity. Epilepsia, 47, 12, 2198-2201.

Riva, D., Avanzini, G., Franceschetti, F., Nichelli, F., Saletti, V., Vago, C., Pantaleoni, C., D'arrigo, S., Andreucci, E., Agio, F., Parruta, N. & Bulgheroni, S. (2005). Unilateral frontal lobe epilepsy affects executive functions in children. Neurological Sciences, 26, 263-270.

Riva, D., Saletti, V., Nichelli, F. & Bulgheroni, S. (2002). Neuropsychologic effects of frontal lobe epilepsy in children. Journal of Child Neurology, 17, 9, 661-667.

Roberts, R. J. & Pennington, B. F. (1996). An interactive framework for examining prefrontal cognitive processes. Developmental Neuropsychology, 12, (1), 105-126.

Seidenberg, M. (1989). Neuropsychological functioning of children with epilepsy. Dans B. P. Herman & M. Seidenberg (Eds.), Neuropsychological, psychosocial and intervention aspect of childhood epilepsies (pp. 71-82). New York : John Wiley and Sons.

Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. Philosophical Transactions of Royal Society of London, 298, 199-209.

Shue, M. L. & Douglas, V. I. (1992). Attention deficit hyperactivity disorder and the frontal lobe syndrome. Brain and Cognition, 20, 104-124.

Smith, M. L. (2001). Presurgical neuropsychological assessment. Dans I. Jambaqué, M. Lassonde, & O. Dulac (Eds.), Neuropsychology of childhood epilepsy (pp. 207-214). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Staudt, M., Schropp, C., Staudt, F., Obletter, N., Bise, K. & Breit, A. (1993). Myelination of the brain in MRI : a staging system. Pediatric Radiology, 23, 169-176.

Stores, G. & Hart, J. A. (1976). Reading skills in children with generalized or focal epilepsy attending ordinary school. Developmental Medecine and Child Neurology, 18, 705-716.

Swartz, B. E., Halgren, E., Simpkins, F. Fuster, J., Mandelkern, M., Krisdakumtorn, T., Gee, M., Brown, C., Ropchan, J. R. & Blahd, W. H. (1996). Primary or working memory in frontal lobe epilepsy : an FDG-PET study of dysfunctional zones. Neurology, 46, 737-747.

Thatcher, R. W. (1991). Maturation of the human frontal lobes. Physiological evidences for staging. Developmental Neuropsychology, 7, 397-419.

Thatcher, R. W. (1992). Cyclical cortical reorganization during early childhood. Brain and Cognition, 20, 24-50.

Thatcher, R. W. (1997). Human frontal lobe development : a theory of cyclical cortical reorganization. Dans N. Krasnegor, G. R. Lyon & P. Goldman-Rakic (Eds.), Development of the prefrontal cortex : Evolution, neurobiology, and behavior. (pp. 85-116). Baltimore, MA : Brookes.

Uemura, E. & Hartmann, H. A. (1978). RNA content and volume of nerve cell bodies in human brain : I. Prefrontal cortex in aging normal and demented patients. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 6, 81-99.

Vanasse, C., Bégin-Bertrand, L., Carmant, L., Courcy, A., Béland, R. & Lassonde, M. (2005) Development of reading and metaphonological abilities: a transversal study of French-speaking children aged 5 to 12 years, Journal of Multilingual Communication Disorders 3 (3): 194-202. FCAR,

Vasconcellos, E., Wyllie, E., Sullivan, S., Stamford, L., Bulacio, J., Kotagal, P. & Bingaman, W. (2001). Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery : the role of early seizure onset. Epilepsia, 42, 268-274.

Welsh, M. C. & Pennington, B. F. (1988). Assessing frontal lobe functioning in children : views from developmental psychology. Developmental Neuropsychology, 4, (3), 199-230.

Welsh, M. C., Pennington, B. F. & Grossier, D. B. (1991). A normative-developmental study of executive function : a window on prefrontal function in children. Developmental Neuropsychology, 7, 131-149.

Yakovlev, P. I. & Lecours, A. R. (1967). The myelogenic cycles of regional maturation of the brain. Dans A. Minkiniwski (Ed.), Regional development of the brain in early life (pp. 3-70). Oxford : Blackwell.

ANNEXE 3

Chapitre publié dans
Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy
2005

Sauerwein, HC, Gallagher, A, Lassonde, M. (2005). Neuropsychological deficits in children with temporal lobe epilepsy. Dans A. Arzimanoglou, A. Aldenkamp, H. Cross, M. Lassonde, S.L. Moshé et B. Schmitz (éds.), Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. (pp. 1-12). Montrouge: Éditions John Libbey Eurotext.

Neuropsychological deficits in children with temporal lobe epilepsy

Hannelore C. Sauerwein, Anne Gallagher and Maryse Lassonde

Centre de Recherche, Hôpital Sainte-Justine, Montreal, Canada

Correspondence : Prof. Maryse Lassonde, Canada Research Chair in Developmental Neuropsychology, Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de Psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Qué., H3C 3J7, Canada; [REDACTED]

[REDACTED]

INTRODUCTION

Definition of temporal lobe epilepsy (TLE)

Temporal lobe epilepsy is the most prevalent type of focal epilepsy in both children and adults. The seizures may originate in lateral, inferior or medial regions of the temporal lobes. The disorder varies greatly with regard to etiology, age of onset, seizure type, severity and duration. The main underlying causes are medial sclerosis, neoplasms, vascular disease and neuro-developmental disorders (e.g., Brockhaus and Elger, 1995). Mesial temporal epilepsy is the most frequently encountered form of TLE. The syndrome is characterized by early onset, a history of recurrent febrile seizures and unilateral hippocampal sclerosis, which can be visualized by magnetic resonance imaging (Engel, 1992). Other types include lesional epilepsy, mainly caused by tumors or stroke, and idiopathic or cryptogenic epilepsy in which no lesion can be detected in the MRI (Engel, 1993).

Clinical and behavioral manifestations.

The clinical and behavioral manifestations of TLE are as heterogeneous as the functions subserved by the various anatomical structures of the temporal lobes and their limbic components. Ictal events such as autonomic phenomena, automatisms, visceral sensations, emotional responses, auditory or visual hallucinations, transient disturbances in memory, as well as psychotic episodes, have been found to be primarily associated with discharges originating in medial structures, notably, the hippocampus the hippocampal gyrus and the amygdala. These areas are known to be involved in learning, memory, long-term storage of experiences and regulation of emotions. In contrast, the inferior and lateral regions of the temporal lobes contain the anatomical substrate for auditory and visual processing.

Interictal or long-term manifestations of TLE are complex and depend on a number of factors, such as the location of the epileptogenic anomaly, the seizure type and the duration of the epilepsy. Seizures originating in temporal lobe structures can be simple or complex depending on the etiology and severity of the underlying pathology. Complex partial seizures of temporal lobe origin are often pharmacoresistant and present an indication for resective surgery. The majority of neuropsychological studies carried out in adults with TLE have focused on these patients. These studies have shown that memory and language functions are most frequently disturbed in TLE. Furthermore, they have pointed to material-specific deficits related to hemispheric specialization: left hemispheric foci are more frequently associated with impairment in verbal processing whereas right hemispheric foci tend to result in visuo-spatial dysfunction.

Studies in children

Although epilepsy is primarily a childhood disorder, neuropsychological studies in children have only recently started to emerge. The findings indicate that children with TLE present deficits that are similar in many aspects to those observed in adults (Jambaqué, 20001, Jambaqué et al, 1993; Schoenfeld et al, 1999). Furthermore, the children are at risk of developing learning disabilities and behavior problems that can be related to temporal lobe dysfunction. In the following overview, we intend to address the most frequent cognitive dysfunctions observed in children suffering from TLE.

INTELLECTUAL FUNCTIONING

The mental status of children with TLE depends on age at onset, etiology, seizure type and the duration of the epilepsy. Simple focal seizures, starting at school age, are generally not associated with a decline in intellectual functioning. In contrast, seizures starting in infancy risk interfering with mental development at a time of maximal vulnerability. In these cases, the causal factors usually are structural lesions or other comorbid neurological conditions. For instance, Pacual-Castroviejo et al (1996) reported severe mental retardation in a 24-year follow-up study of a patient suffering since age 5 from uncontrollable seizures associated with a temporal astrocytoma.

Like in adults, most of the investigations of the long term cognitive consequences of TLE have been carried out in children with poorly controlled complex partial seizures. Comparing the full scale intellectual quotient (IQ) of children suffering from different epilepsy syndromes, Nolan et al. (2003) found that children with TLE, generalized idiopathic epilepsy and central epilepsy performed better than those with frontal lobe epilepsy and generalized symptomatic epilepsy. TLE children with right sided-foci obtained a significantly higher full scale IQ than those with left-sided foci. Furthermore, younger age at onset was associated with longer duration of epilepsy and correlated significantly with lower IQ.

Similarly, Schoenfield et al, (1999) found that early onset and longer exposure to uncontrollable seizures was associated with poorer cognitive status in children with complex partial seizures of temporal lobe origin. These authors examined 57 children, aged 7 to 16 years, with hippocampal sclerosis. The patients had no additional abnormalities in the MRI. Although their IQ was above borderline on the Peabody Picture Vocabulary Test, they scored significantly lower than their neurologically-intact siblings on a variety of cognitive and educational measures including memory, language, problem solving ability, mental flexibility and dexterity and academic tests. These results are comparable to those of Roeschl-Heil et al (2002) who observed that half of the adult patients with chronic TLE performed more poorly than their healthy siblings in all cognitive domains. Furthermore, a third of the patients had an IQ in the low average range (85) compared to 7 per cent of their siblings. Since TLE frequently starts in childhood, these findings suggest, that in patients suffering from chronic TLE, intellectual abilities may not develop optimally. This notion is supported by longitudinal findings reported by Bjoernas et al (2001), which clearly show that childhood-onset TLE bears a greater risk of a decline in intellectual functions than adult-onset TLE.

Evidently, the impact of anticonvulsant therapy also enters into the equation. Although numerous studies have pointed out the detrimental effect of polytherapy on cognitive functioning (e.g., Aldenkamp, 2001; Aldenkamp et al, 2003; Bourgeois, 1998), the

differential effect of seizure frequency and combinations of anticonvulsant drugs taken by the patient, is difficult to determine. Smith et al (2002), in a neuropsychological study of nonsurgical children with intractable seizures, observed that children with higher seizure frequency were significantly more impaired on cognitive and academic measures such as full scale IQ, reading comprehension and arithmetic, than those with clusters of seizures interspersed with long seizure-free intervals. However, using seizure frequency as covariate, no significant effect of the number of drugs on cognitive functioning was found. The authors reasoned that the underlying brain pathology giving rise to poorly controlled seizures may outweigh the additional effect of polytherapy. They further observed that, while intellectual abilities in their sample ranged from the superior to the deficient range, the average impairment of the patients across diverse cognitive tasks was more than twice the rate of what would be expected in the general population.

Although diffuse impairments are more often documented in children (Camfield et al, 1986; Smith et al, 2002), material-specific laterality effects such as seen in adults, have also occasionally been reported. Gadian et al, (1996) combined neuro-imaging with IQ measures in 22 children with intractable TLE and found a decline in verbal functions with left-sided pathology and impairments in nonverbal functions with right-sided pathology. However, this dichotomy is less obvious in children with uncomplicated, idiopathic TLE. Thus, Camfield et al (1986), failed to observe significant left-right differences in full scale, verbal, or performance IQ scores on the WISC, or on a neuropsychological test battery in children with non-lesional TLE. Most of these children had no measurable cognitive impairment. It is however, noteworthy that 11 of the 27 children had learning problems, irrespective of the side of the epileptic focus. These findings suggest that even idiopathic TLE risks interfering with learning and higher mental activity.

MEMORY AND LEARNING

Memory impairment is the most prominent symptom of TLE in adults (Helmstaedter, 2004; Helmstaedter and Elger, 2000; Milner, 1972) and children (Elger et al, 1997; Jambaqué, 2001; Jambaqué et al, 1993) Studies in children have revealed deficits in working memory, verbal memory and visuo-spatial memory (Beardsworth and Zaidel,

1994; Cohen, 1992; Jambaqué, 2001; Jambaqué et al, 1993; Hernandez et al, 2003). These problems can be exacerbated by certain anticonvulsant drugs, notably, phenobarbital and phenytoin (Thompson and Trimble, 1982).

While memory impairment is most characteristic of TLE, it does not appear to be limited to this epilepsy type. Studies in mixed samples have repeatedly documented memory deficits in a variety of seizure disorders (McCarthy, 1995; Jambaqué et al, 2001). Comparing children with various types of epilepsy on a memory battery (the BEM-144). Jambaqué et al (1993) found that all children, except those with idiopathic generalized epilepsy, had difficulties with both learning and retrieval. Delayed verbal memory was most impaired. Delayed recall of a story was also the most salient finding in the epileptic children studied by Smith et al (2002). However, there is evidence that subgroups may differ with regard to the kind of memory that is most affected. For instance, McCarthy (1995) observed that children with absences tended to have more difficulties on both visual and verbal memory tasks than those with complex partial or tonic-clonic seizures.

In a more recent study, we compared the performance of children with TLE, frontal lobe epilepsy (FLE) and generalized absence seizures (GEA) on a variety of attention and memory tests (Hernandez et al, 2003), including the auditory continuous performance test, the CVLT and the Rey-Osterrieth complex Figure. All of the children had a full scale IQ above 90 and none of them were candidates for resective surgery. In keeping with earlier studies, the results revealed that all epileptic children were impaired on the memory tasks relative to healthy controls. Overall, FLE children did more poorly than TLE children, and the latter were inferior to GEA children. However, there were qualitative differences between the groups: while FLE children were more prone to interference and had difficulties organizing the material to be learned, TLE children had greater problems recalling the information. This was particularly evident during the copy and recall of Rey's complex figure (see Fig. 1). Children of all three groups also had sustained attention and working memory problems on the auditory continuous performance tasks which led us to suspect, that at least part of the memory problems seen

in epileptic children may be attributable to attention problems which would interfere with adequate encoding.

Insert Figure 1 about here

Following this line of reasoning, we conducted a preliminary study in eight patients with mild left or right hippocampal atrophy (Gallagher et al, in preparation). As predicted, selective impairments on material-specific (verbal/non-verbal) memory tasks of the Children's Memory Scale were accompanied by deficits in auditory and visual attention. This observation is consistent with a previous study, which has shown that attention problems, identified on standardized tests, were the only variables that accounted for the everyday memory problems reported by the parents of children with intractable epilepsy (Kadis et al, 2004).

It appears that lateralized memory problems are more readily demonstrable in patients having undergone surgery for intractable seizures (e.g Hemstaedter, 2004; Lassonde et al, 2003) than in nonsurgical patients (Delaney et al, 1980; Elger et al, 1997, Smith et al, 2002). These problems can be linked to the underlying pathology, most frequently hippocampal sclerosis, and the added effect of the cortical resection (e.g., Helmstaedter, 2004). Comparisons between surgical and nonsurgical candidates have shed some light on the contribution of the pathology to lateralized memory dysfunction in children with intractable seizures (Smith et al, 2002). The results have revealed a high degree of shared cognitive deficits between the two groups, with delayed verbal memory (story recall) being the only measure on which group differences were obtained. Impairments were more marked in the surgical than the nonsurgical group, irrespective of the side of the epileptogenic abnormality. Most of the children had intractable seizures of temporal lobe origin. Consistent with these findings, volumetric MRI studies have shown a direct relationship between verbal memory and bilateral hippocampal volume (Reminger et al, 2004). Both left and right hippocampal volumes correlated with verbal memory, while no relationship was found between hippocampal volume and nonverbal memory functions.

Recent work suggests that the functional left/right asymmetry can be subtle and may be more qualitative than quantitative, at least as far as visual memory is concerned. For instance, applying the qualitative error analysis of the Rey-Osterrieth complex Figure developed by Loring et al (1988), Piquet et al (1994), observed that while patients with both left- and right-lateralized foci obtained similar global scores in the recall condition, those with right foci made many more errors. In the same vein, significantly longer execution times in the right TLE group were the only manifestation of the typical left/right asymmetry in the patients tested by Baxendale et al (1998) on a spatial memory battery. Finally, as pointed out by Helmstaedter et al (1995) factors such as atypical lateralization, gender differences and task complexity can confound laterality effects.

LANGUAGE

Language dysfunction is another characteristic feature of temporal lobe epilepsy. Children tend to be more impaired than adults. This may be attributable to the development of atypical language representation due to partial or complete transfer of language functions to the nondominant hemisphere in case of early left hemisphere insult (Duchowny et al, 1996; Saltzman-Benaiah et al, 2003). Saltzman-Banai et al (2003) studied a pediatric epilepsy sample and found that abnormal speech lateralization varied according to age at onset and locus of the epileptic focus. Interestingly, atypical language lateralization was more frequent in extratemporal epilepsy. With regard to age at onset, the study reaffirmed the 5-year age level as the cut-off point after which the likelihood of atypical language development decreases. However, Janszky et al (2003) found that a relatively large proportion (close to 25%) of patients with late childhood-onset of mesial TLE presented atypical (bi-hemispheric or right hemispheric) language lateralization. These findings would provide further evidence for the notion that mesial sclerosis precedes the clinical manifestations of TLE. It may also suggest that interference of the pathological process with normal maturation may extend the window during which reorganization of language can occur.

Although interictal arrest of speech can occasionally be observed (Jambaqué, 2001), aphasic disorders are rare. One exception is the Landau Kleffner syndrome (e.g., Van

Houte, 2001), a type of acquired auditory aphasia that occurs in conjunction with multifocal spike-wave activity which predominates over left temporal areas. The age of onset lies between 3 and 8 years, an age that coincides with a period of accelerated cerebral maturation. Although the seizures are infrequent, the cognitive consequences are severe and can be permanent (Beaumanoir, 1992). Receptive speech is affected first. The child may appear deaf. Expressive speech deteriorates secondarily.

More common language impairments in TLE are poor lexical knowledge, word-finding difficulties and anomia (Jambaqué, 2001; Silvia et al, 2003). There are indications that these language problems may to some extent account for the verbal memory deficits and learning disabilities associated with seizures originating in the left temporal lobe (Hermann et al, 1988). In fact, although learning problems are overrepresented in children with epilepsy compared to children with non-neurological chronic conditions, there is evidence that reading and spelling are more affected in children with TLE (e.g. Seidenberg, 1989; Stores and Hart, 1991). Epileptic children have been found to be approximately one year behind in their reading ability. Furthermore, children with left-sided foci tend to perform more poorly on reading tests than those with right-sided foci (Kasteleijn-Nolst Trenite et al, 1990; Stores and Hart, 1991). This is not surprising considering that the left temporal lobe is specialized in the auditory analysis of speech sounds. Functional MRI studies in normal readers have revealed activation in superior temporal gyrus and inferior frontal gyrus (Pugh et al, 1996). In contrast, dyslexic individuals show decreased activity in left temporal cortex accompanied by significant over-activity in left inferior frontal cortex during phonological processing (Shaywitz et al, 2002). Furthermore, neuroimaging and post-mortem studies in dyslexic subjects have consistently shown structural abnormalities in the language areas of the left temporal lobe (Galaburda, 1993; Geschwind and Levitsky, 1968).

Numerous studies have demonstrated the critical role of phonological skills in reading acquisition and, conversely, the common lack of phonological awareness in dyslexia (e.g., Fletcher et al, 1994; Rack et al, 1992). Individuals lacking phonological awareness are unable to break words into their phonemic components and have to rely on the visual

route of word recognition. We recently had the opportunity to investigate the impact of TLE on phonological processing and reading in a pair of identical, right-handed, francophone twins, one of whom presents complex partial seizures originating from a well-localizable left temporal focus (Vanasse et al, 2003). The epilepsy was diagnosed at the age of 8 without any known precipitating factors. At the time of testing the girls were 13 years old and both attended the same grade in a regular school. While none of them was considered to be learning disabled, the affected twin reportedly had to work much harder than her healthy twin to make the grade. In particular, her French marks were much inferior to her mathematical marks. In addition, reading tests at various age levels indicated a persistent lag of approximately one year in her reading age relative to age expectations. Although her full scale IQ of 117 was well within normal range, it was much inferior to that of her twin sister, who scored in the superior range (FS:145). This result is itself interesting in that it indicates that the impact of epilepsy on intelligence is difficult to estimate in normally functioning children. In spite of her left sided focus, a difference of more than 1 standard deviation was observed between her verbal IQ and performance IQ in favor of the former.

Both twins were submitted to a phonological battery using non-words to limit lexical and semantic access. Tests included auditory discrimination, word repetition, syllable reversal, production and judgment of rhyme as well as a variety reading tasks involving oral reading of regular and irregular words and non-words. Compared to her twin sister and IQ-matched controls, the patient was found to be impaired in all functions. Furthermore, her reading age was more than two years behind expectations whereas that of her healthy twin was above age expectations. These findings underline the important role of the temporal lobes in phonological processing.

EXECUTIVE FUNCTIONS

Although deficits in executive functions are the hallmark of frontal lobe dysfunction, several studies, including our own, have shown that children and adults suffering from TLE may present impairments that are similar to, albeit less severe than those seen in FLE patients on a number of 'frontal' measures. Studying the same sample of FLE, TLE

and GEA patients described above (see Hernandez et al, 2003), we found that a relatively high proportion (38-50%) of TLE children performed below age norms on tasks measuring motor coordination, verbal fluency and mental flexibility (Hernandez et al, 2002). This finding is consistent with other studies. For instance, Igarashi et al (2002), in a cohort of TLE children with hippocampal atrophy, reported below-normal performance on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), a test that purports to assess concept formation and mental flexibility. Similarly, Herrmann and Seidenberg (1995) demonstrated reduced performance on the WCST in an adult sample. However, in contrast to Igarashi et al (2002), the deficit was independent of the presence or absence of hippocampal pathology. The authors attribute these deficits to the propagation of 'neural noise' associated with epileptogenic discharges in medial temporal structures to neighboring extratemporal regions, notably the frontal cortex (Herrmann and Seidenberg, 1995).

CONCLUSION

Taken together, the reviewed studies indicate that TLE in children affects the same structures and functions as in adults, although the manifestations may not always follow the typical pattern seen in adults. Since many adult patients with chronic TLE have a seizure history that can be traced back to their childhood, these patients can be regarded as a model for the long term outcome of childhood-onset TLE.

Age at seizure onset appears to be the most reliable predictor of long term cognitive outcome. Converging evidence suggests that early onset is associated with greater and more widespread cognitive impairment. However, although children with later onset and uncomplicated TLE may have normal intelligence, many tend to have learning disabilities. These may be attributable to more subtle cognitive impairments related to an unrecognized underlying pathology. Indeed, recently, renewed interest has been directed towards the study of the so-called 'benign' idiopathic epilepsies (Metz-Lutz et al, 1999). These studies have identified a number of subtle cognitive and behavior deficits which may persist long after the seizures have ceased or become rare. It seems that the term

'benign' is not synonymous with absence of cognitive impairment. In the same vein, TLE children and adults with normal intelligence have consistently been found to perform more poorly than their siblings on a wide variety of neuropsychological tests. Furthermore, there is evidence of decline in intelligence with prolonged exposure to seizures. The long term manifestation of this decline is a lower IQ in adult patients with chronic TLE.

Among the typical temporal lobe functions, verbal memory and language-related functions appear to be most affected in children. There is some indication that attention and language problems may be, at least in part, responsible for the memory deficits. In turn, atypical lateralization, which is common in epilepsy, may explain some of the impairments observed in the language domain. In fact, the material specific left/right dissociation for verbal and visual processing is less obvious in children than in adults, at least in those that have not undergone focal resection. Phonological processing, which is important for reading development, is often impaired. The structural and physiological anomalies seen in the left temporal lobe of dyslexic children have been well documented and highlight the important role of this area in reading acquisition. Although children with TLE are not usually dyslexic, they may show a discrepancy between their actual and expected reading age which may interfere with academic success.

On the other hand, the diffuse cognitive deficits seen in both children and adults with intractable seizures of temporal lobe origin indicate that the impact of prolonged exposure to potentially damaging epileptic activity extends beyond the functions mediated by the temporal lobes. Findings of impaired executive functions in TLE patients tend to support the 'nociferous cortex' hypothesis referring to the deleterious influence of temporal lobe seizures on extratemporal cortex (Hermann and Seidenberg, 1995). Invasive EEG procedures have shown the frontal lobes to be the preferred target of ictal and interictal spreading of epileptogenic activity originating in mesial temporal lobe regions (e.g., Emerson et al, 1995; Lieb et al, 1991; Shulman, 2000). Furthermore, consistent with the notion of extratemporal dysfunction, Hermann and Seidenberg (2002) found a reduction in total cortical volume which correlated with a wide range of cognitive

deficits in patients with early-onset TLE. The volumetric decrease was most evident in white matter. Such decrease would limit intra- and interhemispheric integration of sensory information which is so important for higher mental activity.

Finally, a few temporal lobe functions still remain unexplored in epileptic children. We refer to the 'what' and 'where' distinction in visual object recognition and localization which are mediated by two separate visual systems. Studies in this area could provide information about which of the systems, if any, may selectively be impaired in TLE. In addition, neuropsychological studies using voice detection and face discrimination may prove useful in exploring higher-order auditory and visual processing in individuals with TLE.

REFERENCES

- Aldenkamp AP. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. In: Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O (eds). *Neuropsychology of childhood epilepsy*. New York: KluwerAcademic/Plenum Publishers, 2001: 257-67.
- Aldenkamp AP, De Krom M, Reijls R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003;44, Suppl.4:21-29.
- Baxendale SA, Thompson PJ, Van Paesschen W. A test of spatial memory and its clinical utility in the pre-surgical investigation of temporal lobe epilepsy patients. *Neuropsychologia* 1998;36(7):591-602.
- Beardsworth ED, Zaidel DW. Memory for face in epileptic children before and after brain surgery. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16:589-96.
- Beaumanoir A. Landau-Kleffner syndrome. . In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al (eds.) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 2nd ed*. London: JohnLibbey, 1992:231-244
- Bjoernas H, Stabell K, Henriksen O, Loyning Y. the effects of refractory epilepsy on intellectual function in children and adults. A longitudinal study. *Seizure* 2001;10: 250-9.
- Black KC, Hynd GW. Epilepsy in the school-aged child: Cognitive-behavioral characteristics and effects on academic performance. *School Psych Quart* 1995;10(4): 345-58.
- Bourgeois BFD. Antiepileptic drugs, learning, and behaviour in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998;38: 913-21.
- Brockhaus A, Elger CE. Complex seizures of temporal lobe origin in children of different age groups. *Epilepsia* 1995;36:1173-81.
- Camfield PR, Gates R, Ronen G, Camfield C, Ferguson A, MacDonald GW. Comparison of cognitive ability, personality profile, and school success in epileptic children with pure right versus left temporal lobe EEG foci. *Ann Neurol* 1984;15(2):122-6.
- Cohen M. auditory/verbal and visual/spatial memory in children with complex partial epilepsy on temporal lobe origin. *Brain Cogn* 1992;20:315-26.

- Delaney RC, Rosen AJ, Mattson RH, Novelly RA. Memory function in focal epilepsy: a comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex* 1980;16(1):103-17.
- Duchowny M, Jayakar P, Harvey AS, Resnick T, Alvarez L, Dean P, Levin B. Language cortex representation: effects of developmental versus acquired pathology. *Ann Neurol* 1996;40(1):31-8.
- Elger CE, Brockhaus A, Lendt M, Kowalik A, Steidel S. Behavior and cognition in children with temporal lobe epilepsy. In: Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H. (eds.). *Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment*. London John Libbey 1997: 311-25.
- Emerson RG, Turner CA, Pedley TA, Walczak TS, Forgiione M. Propagation patterns of temporal spikes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94(5):338-48.
- Engel J. Surgery for seizures. *New Engl J Med* 1996;334:647-652.
- Engel J. Surgical treatment of the epilepsies. 2nd edition. New York: Raven Press, 1993.
- Farwell J.R, Dodrill CB, Batzel LW. Neuropsychological abilities of children with epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26:395-400.
- Fletcher JM, Shaywitz SE, Shankweiler DP, KatzL, Lieberman IY, Steubing KK et al. Cognitive profiles of reading disabilities. *J Ed Psychol* 1994; 86:6-23.
- Gadian DG, Isaacs EB, Cross JH, Connelly A, Jackson GD, King MD, Neville BG, Vargha-Khadem F. Lateralization of brain function in childhood revealed by magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 1996; 46(4):974-7.
- Galaburda AM. Neuroanatomic basis of developmental dyslexia. *Neurol Clin* 1993;11(1):161-73.
- Gallagher A, Carmant L, Sauerwein HC, Lassonde M. Material-specific short-term memory deficits in children with unilateral hippocampal atrophy. In preparation.
- Geshwind N, Levitsky W. Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 1968;161(837):186-7.
- Igarashi K, Oguni H, Osawa M, Awaya Y, Kato M, Mimura M. Wisconsin card sorting test in children with temporal lobe epilepsy. *Brain Dev* 2002;24(3):174-8.
- Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2004;5:Suppl 1:S45-55.

- Helmstaedter C, Elger CE. Behavioral markers for self- and other-attribution of memory: a study in patients with temporal lobe epilepsy and healthy volunteers. *Epilepsy Res* 2000;41(3):235-43.
- Helmstaedter C, Pohl C, Elger CE. Relations between verbal and nonverbal memory performance: evidence of confounding effects particularly in patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex* 1995 ;31(2):345-55.
- Hermann B, Seidenberg M. Neuropsychology and temporal lobe epilepsy. *CNS Spectr* 2002;7(5):343-8.
- Hermann B, Seidenberg M. Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: effects of nociferous cortex versus hippocampal pathology. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995; 6:809-19.
- Hermann BP, Wyler AR, Steenman H, Richey ET. The interrelationship between language function and verbal learning/memory performance in patients with complex partial seizures. *Cortex* 1988;24(2):245-53.
- Hernandez MT Sauerwein HC, Jambaqué I, de Guise E, Lussier F, Lortie A, Dulac O, Lassonde M. Attention, memory, and behavioral adjustment in children with frontal lobe epilepsy *Epilepsy Behav* 2003;4:524-35.
- Hernandez MT Sauerwein HC, Jambaqué I, de Guise E, Lussier F, Lortie A, Dulac O, Lassonde M. Deficits in executive functions and motor coordination in children with frontal lobe epilepsy *Neuropsychologia* 2002;40:384-400.
- Jambaqué I. Neuropsychology of temporal lobe epilepsy in children. In: Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O (eds.). *Neuropsychology of childhood epilepsy*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2001: 97-102.
- Jambaqué I, Dellatolas G, Dulac O, Ponsot G, Signoret JL. Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy. *Neuropsychologia*, 1993;31:1321-37.
- Janszky J, Rasonyi G, Clemens Z, Schulz R, Hoppe M, Barsi P, Fogarasi A, Halasz P, Ebner A. Clinical differences in patients with unilateral hippocampal sclerosis and unitemporal or bitemporal epileptiform discharges. *Seizure* 2003;12(8):550-4.
- Kadis DS, Stollstorff M, Elliott I, Lach L, Smith ML. Cognitive and psychological predictors of everyday memory in children with intractable epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(1):37-43.

- Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Smit AM, Velis DN, Willemse J, van Emde Boas W.
On-line detection of transient neuropsychological disturbances during EEG discharges in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1990;32(1):46-50.
- Lassonde, M, Sauerwein HC. Jambaqué I, Smith ML, Helmstaedter C. Neuropsychology of childhood epilepsy: pre- and postsurgical assessment. *Epileptic Disord* 2000;2(1):3-13.
- Lieb JP, Dasheiff RM, Engel J Jr. Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1991;32(6):822-37.
- Loring DW, Lee GP, Meador KJ. Revising the Rey-Osterrieth: rating right hemisphere recall. *Arch Clin Neuropsychol* 1988;3(3):239-47
- McCarthy AM. Memory, attention, and school problems in children with seizure disorders. *Dev Neuropsychol* 1995;1/1:71-86.
- Metz-Lutz MN, Kleitz C, De Saint Martin A, Massa F, Hirsch E, Marescaux C. Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Dev Neurosci* 1999;21:182-90.
- Milner B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg* 1972;19:421-46.
- Nolan, MA, Redoblado MA, Lah S, Sabaz M, Lawson JA, Cunningham AM et al. Intelligence in childhood epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003; 53:139-50.
- Pacual-Castroviejo I, Garcia Blazquez M, Guitierre Molina M, Carcelle F, Lopez Martin V. 24-year preoperative evolution of a temporal astrocytoma. *Childs Nerv Syst* 1996;12:417-20.
- Piguet O, Saling MM, O'Shea MF, Berkovic SF, Bladin PF. Rey figure distortions reflect nonverbal recall differences between right and left foci in unilateral temporal lobe epilepsy. *Arch Clin Neuropsychol* 1994;9(5):451-60.
- Pugh KR, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, Bronen RA, Shankweiler DP, Katz L, Fletcher JM, Gore JC. (1996). Cerebral organization of component processes in reading. *Brain* 1996; 119(4):1221-38.
- Rack JP, Snowling MI, Olson RK. The non-work reading deficit in developmental dyslexia. A review. *Read Res Quart* 1992;27(1):29-53.

- Reminger SL, Kaszniak AW, Labiner DM, Litrell LD, David, BT, Ryan I, Herring AM, Kaemingk KL. Bilateral hippocampal volume predicts verbal memory function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5(5):687-95.
- Roeshl-Heil A Bledowski C, Elger CE, Heils A, Helmstaedter C. Neuropsychological functioning among 32 patients with temporal lobe epilepsy and their discordant siblings. *Epilepsia* 2003;43, Suppl 7:185-6.
- Saltzman-Benaiah J, Scott K, Smith ML. Factors associated with atypical speech representation in children with intractable epilepsy. *Neuropsychologia* 2003;41(14):1967-74.
- Schoenfield J. Seidenberg M, Woodard A, Hecox K, Ingle C, Mack K, Hermann B. Neuropsychological and behavior status of children with complex partial seizures *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:724-31.
- Seidenberg M. Academic achievement and school performance of children with epilepsy. In: Hermann BP, Seidenberg M (eds.). Childhood epilepsies: Neuropsychological, psychosocial and intervention aspects. New York: John Wiley & Sons, 1989: 105-18.
- Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Mencl WE, Fulbright RK, Skudlarski P, Constable RT, Marchione KE, Fletcher JM, Lyon GR, Gore JC. Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biol Psychiatry* 2002;52(2):101-10.
- Shulman MB. The frontal lobes, epilepsy, and behavior. *Epilepsy Behav* 2000;1(6):384-395.
- Silvia O, Silvia O, Patricia S, Damian C, Brenda G, Walter S, Luciana D, Estela C, Patricia S, Silvia K. Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in Hispanic patients. *Epilepsy Behav* 2003;4(6):717-22.
- Smith ML, Elliott IM, Lach L. Cognitive skills in children with intractable epilepsy: Comparison of surgical and nonsurgical candidates. *Epilepsia* 2002; 43/6:631-7.
- Stores G, Hart JA. Reading skills in children with generalized or focal epilepsy attending ordinary school. *Dev Med Child Neurol* 1976;18:705-716.
- Thompson PJ, Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia* 1982;23(5):531-44.

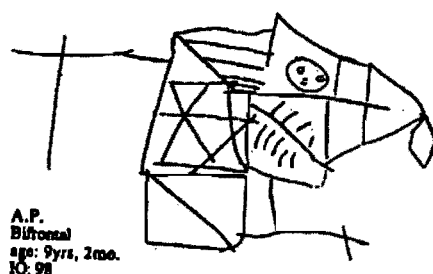
Vanasse CM, Beland R, Jambaqué I, Lavoie K, Lassonde M. Impact of temporal lobe epilepsy on phonological processing and reading: A case study of identical twins. *Neurocase* 2003; 9:515-22.

Van Houte A. Aphasia and auditory agnosia in children with Landau-Kleffner Syndrome. In: Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O (eds.). *Neuropsychology of childhood epilepsy*. New York: KluverAcademic/Plenum Publishers, 2001:191-8.

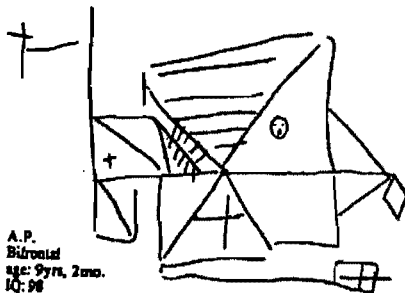
FIGURE LEGEND

Figure 1. A typical example of the copy and immediate recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure by a FLE child (A) and a TLE child (B). Reproduced from Hernandez et al (2003) with permission of Elsevier.

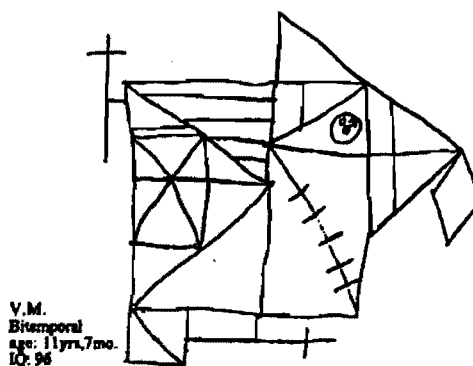
A
Copy Rey's Complex Figure



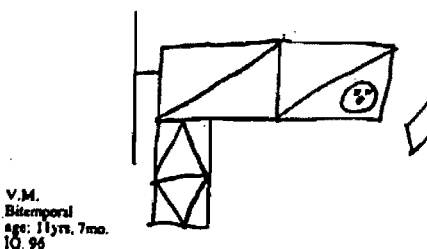
Immediate Recall Rey's Complex Figure



B
Copy Rey's Complex Figure



Immediate Recall Rey's Complex Figure



ANNEXE 4

Article publié dans
Épilepsie et Mémoire
2006

Gallagher, A, Lassonde, M. (2006). Profil mnésique des épilepsies généralisées. Épilepsie et Mémoire, 18, 74-82

Profil mnésique des épilepsies généralisées

Titre court : Épilepsies généralisées et mémoire

Anne Gallagher^{1,2} & Maryse Lassonde^{1,2}

1. Centre de Recherche, Hôpital Sainte-Justine pour enfants, Montréal
2. Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Université de Montréal

Adresse professionnelle : Département de Psychologie, Université de Montréal, C.P.
6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Qc. H3C 3J7 ;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mots clés : mémoire, attention, épilepsie, enfant, adulte

Generalized epilepsy and memory

Anne Gallagher^{1,2} & Maryse Lassonde^{1,2}

1. Research Center, Ste-Justine Hospital for children, Montreal
2. Research Center in Neuropsychology and Cognition, Université de Montréal

Professional address : Department of Psychology, Université de Montréal, P.O. Box 6128, Station Downtown, Montreal, Qc. H3C 3J7 ;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] words : memory, attention, epilepsy, child, adult

Résumé

L'épilepsie généralisée est souvent reliée à un profil cognitif assez sombre. De plus, des troubles mnésiques sont fréquemment associés chez les patients souffrant d'épilepsie généralisée. En effet, les plaintes quant aux capacités mnésiques sont celles qui sont le plus souvent rapportées par les patients. De plus, des difficultés mnésiques, tant au niveau de la mémoire à court terme que de la mémoire à long terme, sont fréquemment mesurées chez ces patients, que ce soit dans une population adulte ou une population pédiatrique. Il existe toutefois de nombreuses contradictions dans la littérature quant aux déficits rapportés. L'objectif principal de cet article est donc de dresser les différents tableaux mnésiques rapportés chez les enfants et les adultes présentant une épilepsie généralisée. De plus, les différentes explications proposées quant à l'origine de ces troubles seront exposées. Toutefois, quelle que soit la cause des problèmes de mémoire, ceux-ci peuvent avoir un impact important sur la vie quotidienne ainsi que sur les activités sociales, scolaires et professionnelles. Il est donc primordial d'investiguer et de définir les troubles de mémoire présentés par les patients souffrant d'épilepsie généralisée.

Abstract

Generalised epilepsy is often accompanied by a poor cognitive profile. Also, memory problems are often associated with patients suffering from generalised epilepsy. Indeed, complaints related to memory functions are those that are most often reported by such patients. Furthermore, difficulties with both short- and long-term memory are frequently measured in these patients, whether they be adults or children. Still, there are numerous contradictions in the literature with regards to the deficits that are observed. The main goal of this article is therefore to describe the different memory profiles that exist in children and adults with generalised epilepsy. In addition, various explanations of the origins of these problems will be presented. However, regardless of the cause of such memory problems, they can have an important impact on activities of daily living, as well as on social, academic and professional activities. The investigation and definition of the memory problems reported by patients with generalised epilepsy is therefore fundamental.

INTRODUCTION : PROFIL NEUROPSYCHOLOGIQUE DE L'ÉPILEPSIE GÉNÉRALISÉE

L'épilepsie est le trouble neurologique le plus fréquemment rencontré chez l'humain (Marsh, 1995). Ce syndrome est décrit comme étant une affection chronique, caractérisée par la répétition de paroxysmes dus à l'activation subite, simultanée et anormalement intense d'un grand nombre de neurones cérébraux (Garnier, Delamare, Delamare, & Delamare, 2004). L'épilepsie est cliniquement caractérisée par des crises soudaines pouvant être partielles ou focales, lorsqu'elles n'impliquent qu'une partie du cerveau (telles que décrites dans les articles précédents), ou généralisées, au cours desquelles les deux hémisphères sont impliqués (Schacter, 2002). Les crises généralisées sont presque toujours accompagnées de perte de conscience et sont divisées en différents types dont les absences, aussi appelées « petit mal » (altération de l'état de conscience), les crises myocloniques (contraction simultanée des muscles agonistes et antagonistes, entraînant une secousse soudaine et brève), les crises cloniques (secousses lentes), les crises toniques (contraction musculaire soutenue, non vibratoire, ayant une durée d'au moins quelques secondes), les crises tonico-toniques, aussi dénommées « grand mal » (alternance de convulsions cloniques et toniques de tout le corps) et les crises atoniques (perte du tonus postural entraînant une chute) (Thomas & Arzimanoglou, 2003).

Les épilepsies généralisées sont donc caractérisées par la présence de crises généralisées, et constituent un groupe d'épilepsies extrêmement hétérogène, qui inclut tant des syndromes bénins et fréquents (i.e. convulsions néonatales bénignes ou épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance) que des syndromes graves et rares (épilepsies myocloniques progressives, syndrome de West, syndrome de Lennox-Gastaut, etc.). De plus, les épilepsies généralisées se divisent en trois catégories, selon la Ligue Internationale contre l'Épilepsie (ILAE, Commission, 1989), c'est-à-dire les épilepsies idiopathiques généralisées (sans lésion cérébrale détectable, probablement d'origine génétique, dont les plus fréquentes sont l'épilepsie tonico-clonique généralisée, l'épilepsie avec absences et l'épilepsie myoclonique juvénile), les épilepsies cryptogéniques généralisées (dont la cause n'est pas connue, mais pour lesquelles une lésion est suspectée) et les épilepsies symptomatiques généralisées (qui résultent d'une

lésion anatomique). Il existe donc de nombreux types d'épilepsies généralisées qui sont eux-mêmes caractérisés par un profil neuropsychologique généralement hétérogène.

De façon générale, les épilepsies généralisées sont associées à un tableau neuropsychologique plus sombre que celui retrouvé chez les patients atteints d'épilepsie focale (Giordani et al., 1985), particulièrement s'il y a survenue de *status epilepticus* accompagnant l'épilepsie généralisée (Rausch & Victoroff, 1991). En effet, les adultes et enfants souffrant de crises généralisées ont un QI significativement plus faible que ceux présentant des crises partielles (e.g., Farwell, Dodrill & Batzel, 1985) et présenteraient également des atteintes neuropsychologiques plus diffuses. Certains syndromes épileptiques généralisés symptomatiques tels que le syndrome de West et le syndrome de Lennox-Gastaut sont d'ailleurs typiquement associés à un retard mental assez important (Dulac, 2001). De plus, Nolan et al. (2003) ont démontré que les enfants présentant une épilepsie généralisée symptomatique ont un fonctionnement intellectuel global significativement inférieur à celui d'enfants aux prises avec une épilepsie généralisée idiopathique ou une épilepsie temporale ou centrale. Par ailleurs, les patients présentant des épilepsies généralisées de forme génétique, telles que l'épilepsie avec absences de l'enfance, l'épilepsie myoclonique juvénile et l'épilepsie avec crises tonico-cloniques généralisées, ont une plus grande probabilité de développer un fonctionnement intellectuel normal que les patients souffrant d'autres types d'épilepsies généralisées (Levav et al., 2002). De leur côté, Farwell et al. (1985) ont comparé le fonctionnement intellectuel de groupes d'enfants présentant divers types de crises (crises d'absences typiques seulement, crises d'absences typiques et crises tonico-cloniques généralisées, crises tonico-cloniques généralisées seulement). Dans cette étude, tous les groupes présentaient un fonctionnement intellectuel inférieur aux participants contrôles, sauf les enfants présentant seulement des crises d'absences typiques. Ainsi, les crises d'absences ne semblent pas être associées à une détérioration massive des fonctions intellectuelles alors que les crises tonico-cloniques seules ou accompagnées de crises d'absences semblent avoir un impact négatif sur le fonctionnement intellectuel (Dodrill, 1992). Ces derniers résultats ne font toutefois pas consensus. Ainsi, Pavone et al. (2001) ont comparé 16 enfants présentant une épilepsie avec absences, qui est généralement fortement

associée à un facteur génétique (Robinson et al., 2000), à 16 enfants neurologiquement sains et ont observé des scores plus faibles au niveau du fonctionnement cognitif général (QI) et des habiletés visuo-spatiales chez les enfants épileptiques comparativement au groupe contrôle. De plus, dans une autre étude comparant des enfants présentant des absences à d'autres enfants démontrant des crises tonico-cloniques (Seidenberg, 1989), aucune différence significative n'a été mesurée à l'échelle intellectuelle mais les enfants avec crises d'absences obtenaient une performance significativement plus faible à l'échelle motrice.

Certains patients épileptiques peuvent présenter un fonctionnement intellectuel normal, mais peuvent toutefois avoir d'autres déficits cognitifs, notamment des troubles attentionnels (Trimble, 1987). Effectivement, Levav et al (2002) ont démontré que des adultes et adolescents ayant présenté une épilepsie avec absences de l'enfance obtenaient des performances significativement plus faibles que des participants contrôles à une tâche d'attention soutenue. De plus, McCarthy et al. (1995) ont mis en évidence des troubles attentionnels, spécifiquement au niveau de l'attention soutenue, chez des enfants présentant une épilepsie généralisée, plus particulièrement caractérisée par des crises d'absences. Finalement, Henkin et al. (2005) ont récemment rapporté que des enfants avec une épilepsie généralisée idiopathique obtiennent une performance significativement plus faible que des enfants neurologiquement sains lors de tâches d'attention verbale et non verbale. Dans cette dernière étude, une performance déficitaire était également mesurée dans des épreuves de fluence verbale et d'habiletés motrices. Ainsi, l'attention semble être une fonction particulièrement vulnérable à la présence d'épilepsie généralisée. Toutefois, il importe de rappeler que la majorité des fonctions cognitives peuvent être affectées par l'épilepsie généralisée, possiblement à cause du tableau déficitaire de l'attention qui affecterait un ensemble de fonctions cognitives, y compris la mémoire.

Il est donc très difficile de dresser précisément le tableau neuropsychologique propre à chacun des types d'épilepsies généralisées ou à chacune des formes de crises généralisées. En effet, il existe de nombreux facteurs, tels que le type de crises, l'âge

d'apparition de l'épilepsie, la durée des crises, la médication ainsi que la présence ou non d'un *status epilepticus* ou de lésion cérébrale, qui ont chacun un impact marqué sur la cognition et qui interagissent les uns avec les autres. Considérant tous ces facteurs, il devient alors extrêmement difficile de créer des groupes de patients homogènes et comparables d'une étude à l'autre. Ce contexte peut expliquer en partie pourquoi la littérature portant sur le profil neuropsychologique des patients présentant une épilepsie généralisée est relativement pauvre et parsemée de nombreuses contradictions, ce qui de toute évidence, s'applique également à la description des troubles mnésiques dans cette population.

Cet article tentera néanmoins de dresser les profils mnésiques des adultes et des enfants présentant une épilepsie généralisée et de décrire les différentes explications de ces atteintes, telles que rapportées dans la littérature. La perception qu'ont les patients quant à leurs facultés mnésiques et leurs expériences subjectives reliées à cette fonction cognitive seront également décrites.

ÉPILEPSIE GÉNÉRALISÉE ET MÉMOIRE

De nombreux syndromes et types d'épilepsies sont associés à des troubles de mémoire. De plus, les plaintes faisant référence à la mémoire sont celles qui sont le plus souvent alléguées par les patients épileptiques (Bortz, 2003). Il est donc primordial d'étudier les troubles mnésiques reliés à l'épilepsie. Typiquement, les troubles de mémoire sont associés à l'épilepsie temporale ; toutefois, quelques études se sont penchées sur les troubles mnésiques pouvant accompagner les épilepsies généralisées.

De nombreux facteurs peuvent avoir un impact sur la présence et la sévérité des troubles mnésiques. Dodrill (1986), en particulier, s'est intéressé aux répercussions mnésiques que peuvent exercer plusieurs facteurs au niveau des crises tonico-cloniques généralisées. Ces dernières sont associées à une diminution du rendement intellectuel et du fonctionnement mnésique, social et psychologique. De plus, des patients ayant

présenté plus de 100 crises tonico-cloniques dans leur vie ou au moins une crise tonico-clonique avec un *status epilepticus* performeraient encore moins bien dans ces quatre sphères de fonctionnement que des patients ayant fait moins de 100 crises tonico-cloniques sans *status epilepticus*. Ainsi, un nombre élevé de crises et la présence d'un statut épileptique chez des patients présentant une épilepsie tonico-clonique sont associés à un fonctionnement intellectuel, mnésique, social et psychologique plus limité. Stores (1990) a également démontré l'effet délétère important du *status epilepticus*, combiné à des crises généralisées, sur la mémoire. Toutefois, en l'absence de statut épileptique, il est à noter que d'autres facteurs, tels que l'âge d'apparition, la médication et la fréquence des crises au cours d'une période donnée, semblent peu affecter les fonctionnements cognitif, social et psychologique (Dodrill, 1986).

Expériences subjectives et évaluation quantitative de la mémoire

Les plaintes de mémoire évoquées par les patients ne correspondent pas toujours aux résultats mesurés à l'aide d'épreuves neuropsychologiques formelles (Piazzini et al., 2001). Effectivement, les patients épileptiques percevraient généralement leur mémoire comme étant davantage déficitaire qu'elle ne l'est en réalité. En fait, l'occurrence de plaintes subjectives de troubles de mémoire serait corrélée à la présence d'anxiété, de dépression et d'une faible estime de soi. Ainsi, la perception de troubles mnésiques semblerait, à première vue, engendrée par des facteurs psychologiques plutôt que par la présence réelle d'un déficit mnésique (e.g. Bortz, 2003). Toutefois, il est difficile d'endosser cette conclusion avec certitude, puisque de véritables problèmes mnésiques sont parfois causés par des facteurs tels que la dépression et l'anxiété. Par ailleurs, les plaintes de mémoire peuvent également être expliquées par la présence d'autres troubles cognitifs (par exemple, attention, dénomination, planification et organisation), laissant croire au patient que les difficultés perçues sont de nature mnésique alors qu'elles sont dues à d'autres troubles cognitifs affectant, directement ou indirectement, la mémoire (e.g., Kadis et al., 2004). Par exemple, des troubles attentionnels ne permettraient pas un encodage initial adéquat de l'information ce qui, bien sûr, affecterait en amont la consolidation et la récupération du matériel. Par ailleurs, les épreuves

neuropsychologiques ne seraient peut-être pas assez sensibles et écologiques pour détecter les troubles quotidiens de mémoire. Afin de vérifier cette hypothèse, Corcoran et Thompson (1993) ont demandé à des patients épileptiques de remplir des questionnaires afin de rapporter de façon quantitative le nombre d'erreurs mnésiques commises au cours d'une semaine. Des épreuves neuropsychologiques ont ensuite été administrées (rappel d'histoire, apprentissage d'une liste de mots, rétention visuelle, apprentissage graphique, reconnaissance de mots et de visages et mémoire prospective) afin de comparer les résultats à ceux du questionnaire. Dans cette étude, l'épreuve de rappel immédiat et différé d'une courte histoire est le test qui semble le mieux corrélérer avec l'expérience du sujet dans la vie courante. Toutefois, ces résultats peuvent également être attribués à la surcharge attentionnelle suscitée par l'écoute du récit. Comme cette étude ne fournit pas de résultats au niveau du rendement attentionnel des patients soumis à ces épreuves mnésiques, il est difficile d'écarter l'hypothèse d'un déficit attentionnel sous-jacent aux problèmes rapportés par les patients.

Ainsi, de nombreux facteurs peuvent expliquer la discordance existant entre la l'auto-perception des troubles mnésiques et les résultats aux épreuves neuropsychologiques. L'administration de certains questionnaires et échelles, une bonne entrevue clinique et une évaluation neuropsychologique approfondie et spécifique pourront seules permettre de faire la lumière sur la situation exacte de chacun des patients.

Épilepsie généralisée et mémoire chez l'adulte

Plusieurs études ont mis en évidence de réelles difficultés mnésiques chez des adultes souffrant d'épilepsie généralisée. Certains auteurs se sont d'abord penchés sur les troubles de mémoire de travail présentés par ces patients, puisque ces difficultés peuvent venir perturber les mécanismes d'encodage et de récupération, engendrant ainsi des déficits de mémoire à court terme et à long terme. D'abord, Swartz et al. (1994) ont administré une tâche de mémoire de travail à 14 participants contrôles et neuf patients présentant une épilepsie myoclonique juvénile, laquelle constitue un type d'épilepsie

idiopathique généralisée. Les résultats démontrent une performance déficitaire à cette tâche chez les sujets épileptiques. Selon les auteurs, ce déficit serait attribuable à une dysfonction des circuits de synchronisation thalamo-corticale qui sont sous le contrôle des régions frontales. Afin de confirmer cette hypothèse, Swartz et al. (1996) ont par la suite administré à 12 sujets neurologiquement sains et neuf patients présentant également une épilepsie myoclonique juvénile cette même tâche de mémoire de travail lors d'un enregistrement de tomographie par émission de positrons. Les résultats démontrent qu'au repos, les sujets épileptiques présentent une hypoactivité du cortex préfrontal dorso-latéral et de l'aire prémotrice médiane gauche, ce qui suggère une dysfonction frontale assez diffuse. De plus, lors de la tâche de mémoire de travail, aucune activité cérébrale n'était mesurée dans le cortex préfrontal dorso-latéral chez les sujets souffrant d'épilepsie comparativement aux participants normaux. Une plus faible activité était également observée au niveau du cortex prémoteur dorso-latéral, des circonvolutions temporales moyennes et inférieures et du gyrus angulaire chez les sujets épileptiques comparativement aux sujets normaux. La combinaison des résultats observés en état de repos ou lors de la réalisation de la tâche suggère un état d'hypofrontalité chez les patients présentant une épilepsie myoclonique juvénile. Ce dernier résultat confirme que, chez l'individu neurologiquement sain, la mémoire de travail serait en grande partie assumée par le cortex préfrontal qui, en revanche, s'avèrerait dysfonctionnelle chez les patients avec épilepsie myoclonique juvénile.

D'autres études ont également rapporté cette anomalie frontale chez des patients présentant une épilepsie généralisée. D'abord, un syndrome « dysexécutif » serait noté chez les patients souffrant d'épilepsie juvénile myoclonique (Homet et al., 2006). De plus, Savic et al. (1998) ont démontré, à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique, que des patients présentant une épilepsie généralisée avec crises tonico-cloniques présentaient des anomalies anatomiques frontales, plus spécifiquement une microdysgénèse du lobe frontal, ce qui suggère un trouble de la migration neuronale et de la différenciation corticale.

Les troubles de mémoire de travail ainsi que les trouvailles neuroanatomiques chez les patients présentant une épilepsie généralisée mettent donc en évidence l'implication importante des aires frontales dans cette forme d'épilepsie. À l'électroencéphalogramme, l'amplitude des pointes-ondes généralisées est d'ailleurs plus importante dans ces régions (Rodin et Ancheta, 1987). En fait, les aires frontales peuvent être affectées par l'épilepsie elle-même, mais elles peuvent également être impliquées dans la genèse des crises épileptiques. En effet, Pavone et Niedermeyer (2000) ont démontré que ces aires cérébrales agiraient à titre de « déclencheur » de l'activité épileptique généralisée. L'implication des lobes frontaux est d'ailleurs suggérée par la symptomatologie de ces crises caractérisée entre autres, par la suppression de la mémoire de travail, une fonction principalement reliée à l'activité de ces régions cérébrales.

Ainsi, certaines études électrophysiologiques, neuropsychologiques, fonctionnelles et structurales ont démontré une dysfonction frontale chez des patients présentant une épilepsie généralisée ainsi qu'une implication des lobes frontaux dans les crises généralisées. Une dysfonction temporale a toutefois été rapportée chez des patients souffrant d'un syndrome épileptique généralisé. Dans une étude de tomographie par émission de positrons, Majerus et collaborateurs (2003) ont mis en évidence un déficit de mémoire à court terme chez de jeunes adultes présentant un syndrome de Landau-Kleffner. Ce syndrome, aussi appelé aphasie épileptique acquise, est typiquement caractérisé par un trouble du langage réceptif, malgré un développement langagier initialement normal, pouvant évoluer vers une agnosie auditive verbale, voire plus globale (Beaumanoir, 1992). Majerus et al. ont toutefois démontré que ce syndrome généralisé pouvait aussi être accompagné de troubles de mémoire à court terme qui seraient associés à une diminution persistante de l'activité cérébrale dans la partie postérieure des circonvolutions temporales supérieures. Cependant, ces auteurs sont les seuls à rapporter une dysfonction temporale chez des patients avec épilepsie généralisée. Il est fort possible que cette implication temporale soit restreinte au syndrome de Landau-Kleffner et dans ce contexte, d'autres études devraient être menées afin de corroborer l'hypothèse d'une implication temporale dans d'autres cas d'épilepsies généralisées.

En ce qui concerne la mémoire à long terme, de nombreux travaux ont rapporté des déficits chez des patients présentant une épilepsie généralisée. D'abord, Loiseau et al. (1982) ont comparé la performance de patients présentant une épilepsie généralisée à celle de patients avec épilepsie partielle simple ou complexe et de gens neurologiquement sains à des épreuves de mémoire verbale et visuelle. Dans cette étude, les patients avec épilepsie généralisée réussissaient significativement moins bien que les patients avec épilepsie partielle ou que les sujets contrôles aux tâches mnésiques impliquant tant la mémoire verbale que la mémoire visuelle. Selon les auteurs, ces résultats seraient attribuables à la présence de déficits attentionnels chez les participants avec épilepsie généralisée plutôt qu'à de réels troubles de mémoire. Ces résultats ont été répliqués par Loiseau et al. (1983) qui ont comparé des gens souffrant d'épilepsies primaires généralisées, d'épilepsies indéterminées généralisées, d'épilepsies partielles simples et d'épilepsies partielles complexes. Dans cette étude, les patients présentant une épilepsie primaire généralisée démontraient davantage de troubles mnésiques que les patients appartenant aux autres groupes à trois des quatre tâches administrées (empan de chiffres, reproduction visuelle, apprentissage de listes de mots). Selon les auteurs, ces résultats pourraient également être expliqués par des difficultés attentionnelles plutôt que par des problèmes de nature purement mnésique.

Pour ce qui est de la mémoire verbale à long-terme, Levav et al. (2002) ne rapportent aucune différence significative au test de rappel différé d'une liste de mots (épreuve de Rey) entre des patients présentant une épilepsie de l'enfance avec absences, une épilepsie myoclonique juvénile et une épilepsie du lobe temporal. De plus, aucun déficit n'a été mesuré chez des adultes avec une épilepsie primaire généralisée quant à la mémoire de faits anciens (Bergin et al., 2000). Ainsi, la mémoire verbale ne semble pas plus perturbée chez les gens présentant différentes formes d'épilepsies généralisées que chez des patients présentant des épilepsies de nature focale. Toutefois, des méthodes plus sensibles, telles que l'électrophysiologie, pourraient éventuellement mettre en évidence une dysfonction liée à la mémoire verbale chez des patients avec une épilepsie généralisée. Effectivement, des études s'intéressant à la composante électrophysiologique P300 l'ont démontrée (Soysal et al, 1999 ; Tandon et Duhan, 2000). Dans la littérature,

l'onde P300 est reliée à la prise de décisions ainsi qu'aux processus de mémoire (Hillyard et al., 1973). La latence de cette composante est plus longue et l'amplitude plus faible chez les patients présentant une épilepsie généralisée que chez des participants neurologiquement sains (Soysal et al, 1999 ; Tandon et Duhan, 2000), ce qui reflèterait, chez les patients épileptiques, une difficulté de traitement mnésique principalement au niveau de la rétention (Tandon et Duhan, 2000). Il importe toutefois de mener de telles études auprès de patients présentant une épilepsie focale afin de déterminer si l'atteinte de la composante P300 s'observe dans toutes les formes d'épilepsie, ce qui reflèterait alors une atteinte globale de l'électrogénèse et non un patron spécifique à l'épilepsie généralisée.

Au niveau de la mémoire visuelle, Bengner et al. (2005) se sont intéressés à l'effet de l'interférence proactive sur la mémoire non verbale à long terme. Il est reconnu que ce type d'interférence a un effet négatif à la fois sur la mémoire à court terme (Keppel et Underwood, 1962) et, dans certains cas, la mémoire à long terme (Underwood et Ekstrand, 1966) chez les adultes neurologiquement sains. Chez les populations neurologiques, ce même effet est retrouvé au niveau de la mémoire à court terme (Shimamura et al., 1995), mais peu d'études ont porté sur les effets de l'interférence proactive sur la mémoire à long terme. Dans ce contexte, Bengner et ses collaborateurs ont présenté successivement 20 visages à 12 patients avec épilepsie idiopathique généralisée ainsi qu'à 12 sujets contrôles. Une épreuve de reconnaissance immédiate était ensuite administrée. Vingt-quatre heures plus tard, une reconnaissance différée des 20 visages était faite, suivie de l'apprentissage d'un second groupe de 20 visages pour lequel une épreuve de reconnaissance immédiate était aussi administrée aux participants. Finalement, une reconnaissance différée du deuxième groupe de visages était effectuée 24 heures plus tard. Les résultats démontrent que l'interférence proactive tend à diminuer la reconnaissance différée (24 heures) chez les patients épileptiques. L'interférence proactive a donc un effet néfaste important sur la mémoire à long terme chez les patients souffrant d'épilepsie idiopathique généralisée, comparativement aux participants contrôles. Ces résultats sont interprétés à la lumière d'un dysfonctionnement préfrontal chez ces patients, lequel pourrait avoir un impact négatif sur les capacités mnésiques

essentielles au traitement quotidien de l'information. Par exemple, à cause de cette susceptibilité accrue à l'interférence proactive, il pourrait être plus difficile pour un patient qui souffre d'épilepsie généralisée de retrouver sa voiture dans un stationnement où il se rend régulièrement.

Finalement, des auteurs se sont penchés sur les troubles mnésiques transitoires mesurés pendant ou immédiatement après l'activité épileptique généralisée. En effet, des troubles mnésiques sont rapportés suite à des crises généralisées ou secondairement généralisées (Helmstaedter et al., 1994). Toutefois, de nombreuses études ont également mis en évidence des troubles mnésiques et attentionnels transitoires lors de décharges épileptiques diffuses sans manifestation clinique (voir Aarts et al., 1984 pour une revue). Par exemple, Provinciali et al. (1991) ont administré une tâche de reconnaissance visuelle de formes abstraites à 15 patients présentant une épilepsie primaire généralisée. La tâche était composée de 80 essais au cours desquels une forme était présentée visuellement, suivie de deux secondes de repos et de la reconnaissance de la forme préalablement présentée parmi plusieurs autres items. Au cours de certains essais, des décharges épileptiques diffuses sans manifestations cliniques étaient observées à l'EEG. Les résultats démontrent qu'une performance significativement plus faible est mesurée lors des essais accompagnés de décharges épileptiques. Ainsi, ces décharges engendreraient un trouble transitoire de reconnaissance que les auteurs attribuent à un effet d'interférence avec les processus attentionnels et perceptuels, plutôt que par une atteinte directe des habiletés mnésiques. Cette hypothèse est d'ailleurs appuyée par le fait que des décharges survenant dans les 10 secondes précédant la présentation des stimuli étaient associées à une faible reconnaissance. Cependant, des décharges épileptiques étaient parfois enregistrées pendant l'intervalle entre la présentation de la cible et celle des choix multiples et ces essais étaient également associés à une pauvre performance. Dans de tels cas, l'activité épileptique affecterait directement la mémoire puisqu'elle interférerait avec la répétition de l'information, bloquant ainsi la boucle visuo-spatiale de mémoire à court terme. L'amnésie transitoire est fréquente chez les patients avec épilepsie et peut engendrer des troubles professionnels, scolaires et psychologiques (Mauri-Llerda, 2001). Dans un tel contexte, il devient dès lors important d'investiguer cet aspect chez les

patients épileptiques et de bien informer ces derniers sur l'existence et la nature de ce trouble.

Épilepsie généralisée et mémoire chez l'enfant

La majorité des épilepsies généralisées connaissent une apparition au cours de l'enfance et de l'adolescence. Tout comme chez la population adulte, certains groupes de recherche se sont intéressés aux capacités mnésiques des enfants présentant une épilepsie généralisée. Par ailleurs, certaines études se sont d'abord intéressées à la mémoire de travail, cette fonction étant très reliée aux processus mnésiques. En effet, Schouten et al. (2002) ont démontré que des enfants ayant une épilepsie de type absences avaient une plus faible performance que des participants contrôles ou avec une épilepsie temporale à une épreuve d'empan de chiffres à rebours, laquelle évalue principalement la mémoire de travail. Hernandez et al. (2003) ainsi que Honbolygo et al. (2005) ont également mis en évidence un trouble de la mémoire de travail chez des enfants présentant respectivement une épilepsie généralisée avec absences ou un syndrome de Landau-Kleffner. Tout comme chez la population adulte, ces déficits seraient fortement reliés à une dysfonction frontale, principalement des aires préfrontales dorso-latérales (Swartz et al., 1996). Ces troubles de mémoire de travail peuvent en retour interférer avec les capacités de mémoire elles-mêmes. La prochaine section s'intéressera donc directement aux troubles mnésiques mesurés chez les enfants aux prises avec une épilepsie généralisée.

Des problèmes de mémoire à court terme sont assez fréquents dans cette population. En effet, O'Robinson et al. (2001) ont suivi 18 enfants avec un syndrome de Landau-Kleffner et ont mis en évidence un trouble de la mémoire à court terme verbale présent chez presque tous les patients. Des résultats analogues ont également été retrouvés par Plaza et al. (2001) qui ont mené une étude de cas dans laquelle un jeune garçon présentait un syndrome de Landau-Kleffner. Dans cette étude, le jeune sujet avait présenté une détérioration cognitive, principalement langagière, à l'âge de deux ans et quatre mois, qui s'est graduellement transformée en une agnosie auditive sévère. À l'âge de quatre ans, une rééducation cognitive a été entreprise et a permis, probablement

couplée aux processus de guérison spontanée souvent rapportés, une impressionnante récupération cognitive. Effectivement, à huit ans et demi, ce jeune garçon présentait un fonctionnement intellectuel verbal dans la moyenne, des capacités de lecture et d'épellation normales et démontrait une amélioration soutenue de ses fonctions langagières orales. Une évaluation de la mémoire à court terme verbale et visuelle a été effectuée à ce moment. Une évaluation des potentiels évoqués auditifs précoces a démontré des résultats normaux, ce qui confirme l'intégrité des voies auditives sous-thalamiques. Les résultats neuropsychologiques ont démontré que la mémoire à court terme visuelle était dans la moyenne alors que la mémoire à court terme verbale était significativement déficitaire. Toutefois, lorsque le matériel verbal (ex : mots) était présenté de façon visuelle (ex : mots écrits), la performance du patient se situait dans la moyenne, ce qui offre des perspectives intéressantes dans les modes de rééducation cognitive pouvant être appliqués auprès de ces enfants.

Des troubles de mémoire à court terme sont également retrouvés chez des enfants présentant d'autres types d'épilepsies généralisées. Effectivement, Lauraire (1997) a étudié la mémoire et d'autres fonctions cognitives à l'aide de diverses épreuves neuropsychologiques (batterie BEM 144, WISC-III, Figure Complexe de Rey, etc.) et ont mis en évidence une difficulté de la mémoire à court terme ainsi qu'un profil mnésique généralement faible chez des enfants présentant une épilepsie avec absences. De plus, des difficultés à une tâche de rappel immédiat ont été mesurées chez 45 enfants avec épilepsie généralisée (Çelebisoy et al., 2005).

La mémoire verbale ou visuelle a également fait l'objet d'études chez les enfants présentant une épilepsie généralisée. Effectivement, McCarthy et ses collaborateurs (1995) ont évalué des enfants ayant une épilepsie généralisée de type absences ou une épilepsie généralisée tonico-clonique. Les deux groupes d'enfants présentaient des troubles de mémoire, tant au niveau verbal que visuel mais les enfants avec absences tendaient à obtenir des performances plus déficitaires que ceux ayant une épilepsie tonico-clonique. Il est à noter que les performances de l'ensemble des patients à des tâches attentionnelles étaient également déficitaires. Les troubles attentionnels sont

fréquents chez les enfants avec épilepsie généralisée (e.g. Fedio et Mirsky, 1969) et pourraient donc expliquer en partie les difficultés mnésiques rapportées dans ces diverses études.

Sur le plan de la mémoire verbale, des résultats divergeant de ceux rapportés auprès de la population adulte sont obtenus chez les enfants. En effet, des problèmes de mémoire verbale ont été identifiés, principalement chez des enfants présentant une épilepsie généralisée avec absences. Par exemple, Henkin et al. (2005) ont évalué 24 enfants présentant une épilepsie généralisée idiopathique (12 avec absences et 12 avec des crises tonico-cloniques), mais des rendements intellectuel et scolaire normaux, à l'aide d'épreuves neuropsychologiques. L'apprentissage verbal (California Verbal Learning Test), la mémoire visuelle (Figure Complexe de Rey) et l'attention verbale (empan de chiffres) et non verbale (substitution) ont été évalués. Tous les enfants épileptiques présentaient de faibles performances à l'ensemble des tests, sauf à l'épreuve de mémoire visuelle. De plus, des analyses portant sur le type de crises démontrent que tous les patients présentent un déficit attentionnel, mais que seuls les enfants qui ont des absences, comparativement à ceux présentant des crises tonico-cloniques généralisées, souffrent d'un déficit de l'apprentissage et de la mémoire verbale. Ainsi, les enfants ayant des absences auraient un profil cognitif et mnésique plus déficitaire que ceux ayant des crises tonico-cloniques (Henkin et al.). Des résultats semblables ont aussi été obtenus par Hernandez et al. (2003) qui ont mesuré des déficits de la mémoire verbale ainsi que des troubles attentionnels chez des enfants qui ont des crises généralisées de type absences. Encore une fois, la mémoire visuelle s'avérerait intacte.

Cette différence quant aux résultats obtenus à des épreuves de mémoire verbale entre les populations adulte et pédiatrique pourrait être expliquée par le développement graduel de stratégies compensatoires chez les patients qui obtiendraient ainsi des performances normales aux épreuves de mémoire verbale à l'âge adulte. Toutefois, cette explication demeure hypothétique puisque cette divergence de résultats pourrait également être expliquée par l'hétérogénéité des groupes impliqués et des mesures utilisées dans les différentes études.

Une autre contradiction est relevée dans la littérature, cette fois au sujet de la mémoire visuelle, puisque certaines études mettent en évidence des troubles de la mémoire visuelle plutôt que de la mémoire verbale. Par exemple, Pavone et al. (2001) ont mesuré des déficits de la mémoire visuelle et de rappel différé chez 16 enfants qui présentaient une épilepsie de type absences, comparativement à 16 enfants neurologiquement sains, alors que la mémoire verbale était assez bien préservée. Toutefois, en considérant la nature des tâches administrées, les auteurs attribuent l'origine des difficultés de mémoire visuelle à des troubles attentionnels. Nolan et al. (2004) ont également démontré un déficit de mémoire visuelle chez des enfants avec absences alors que leur performance était normale lors de l'évaluation de leur mémoire verbale. Finalement, Jambaqué et al. (1993) ont rapporté des résultats semblables chez des enfants présentant une épilepsie idiopathique généralisée. En effet, la mémoire verbale de ces patients était significativement meilleure que la mémoire visuelle.

Ainsi, il existe peu de consensus quant à la nature des troubles mnésiques présentés par les enfants atteints d'épilepsie généralisée. Par exemple, certains rapportent des difficultés mnésiques verbales (Henkin et al., 2005 ; Hernandez et al., 2003 ; Schouten et al., 2002), alors que d'autres indiquent des troubles mnésiques de nature visuelle (Jambaqué et al., 1993 ; Pavone et al., 2001). Quelle que soit la nature du déficit mnésique, l'explication généralement suggérée pour expliquer le déficit, outre l'hypothèse frontale ou celle de troubles attentionnels, serait un trouble dans la consolidation de la trace mnésique, soit lors du passage de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme (Jambaqué et al., 1993), puisque la rétention ne semble pas être problématique. Ainsi, l'apprentissage de stratégies de consolidation ou l'utilisation de formes spécifiques d'évaluation (ex : choix multiples) permettrait aux enfants épileptiques d'obtenir des performances scolaires adéquates (Henkin et al., 2005 ; Williams et al., 2001).

Finalement, tout comme chez les adultes épileptiques, l'activité ictale a un effet délétère sur la mémoire des enfants épileptiques. Hutt et al. (1980) ont administré une tâche d'empan de chiffres à 5 enfants avec une épilepsie photosensible sans manifestation clinique. Lors de la tâche, les participants étaient exposés à une stimulation lumineuse entre la présentation des stimuli à mémoriser et le rappel de ceux-ci. Lors des stimulations suscitant des décharges épileptiques, les enfants obtenaient des performances significativement moins bonnes que lors des autres conditions (stimulations lumineuses dont la fréquence était trop faible ou trop élevée pour provoquer des décharges épileptiques ou absence de stimulation lumineuse). Les décharges épileptiques interfèrent donc significativement avec le rappel immédiat chez les enfants qui présentent une épilepsie photosensible. De plus, les crises sans manifestation clinique, par exemple les absences, peuvent engendrer des troubles cognitifs transitoires. L'accumulation de ces épisodes peut d'ailleurs avoir des conséquences néfastes sur des aspects plus stables en lien avec les fonctions cognitives, telle que la réussite scolaire (Aldenkamp et Arends, 2004).

L'épilepsie peut donc avoir un impact négatif sur la performance scolaire. Effectivement, de piètres performances académiques sont obtenues par les enfants épileptiques, malgré la présence, chez certains, d'une intelligence normale (Oostrom et al., 2005). En fait, les problèmes psychologiques et sociaux qui se greffent aux déficits cognitifs peuvent provoquer des troubles d'adaptation scolaires et personnels qui pourront par la suite résulter en des problèmes d'emploi et des difficultés interpersonnelles, diminuant considérablement la qualité de vie de ces patients. Une étude comparant la qualité de vie de jeunes patients épileptiques à celle d'enfants présentant de l'asthme chronique (Austin et al., 1994) révèle une insatisfaction plus grande au niveau des relations familiales, davantage de problèmes dans les relations avec les pairs ainsi que des difficultés académiques plus marquées chez les enfants épileptiques. La pauvreté de leur qualité de vie est telle qu'il est démontré que 12 à 20% des décès chez la population épileptique seraient causés par le suicide (Hawton et al., 1980).

CONCLUSION

Même si les patients présentant des épilepsies focales ont généralement des troubles mnésiques plus importants que les individus atteints d'épilepsies généralisées (Jambaqué et al. 1993), ces derniers présentent néanmoins des problèmes de mémoire. En effet, les plaintes mnésiques sont les plaintes les plus fréquemment rapportées par les patients épileptiques. De plus, des troubles de mémoire à court terme et de mémoire à long terme sont aussi mesurés chez les gens souffrant d'épilepsie généralisée. Toutefois, des études tendent à expliquer ces troubles par la présence d'une dysfonction frontale chez ces patients. Effectivement, des études neuropsychologiques, électrophysiologiques, fonctionnelles et anatomiques ont mis en évidence des anomalies frontales dans ces groupes d'épilepsie. Ainsi, des troubles frontaux, tel qu'un déficit de la mémoire de travail, pourraient venir perturber les capacités mnésiques. Finalement, des troubles attentionnels, fréquemment mesurés chez les enfants et adultes présentant une épilepsie généralisée, pourraient également être à l'origine des troubles mnésiques de cette population clinique.

Quelle que soit l'origine des problèmes de mémoire engendrés par l'épilepsie, ceux-ci peuvent avoir un impact important sur la vie quotidienne ainsi que sur les activités sociales, scolaires et professionnelles, affectant donc grandement la qualité de vie de ces patients. Compte tenu de l'hétérogénéité des résultats rapportés dans la littérature, certains soulignant la présence de déficits tantôt de nature verbale, tantôt de nature visuelle, il importe d'investiguer davantage la nature réelle des troubles mnésiques présentés par les patients épileptiques affectés d'une épilepsie généralisée. La constitution de groupes homogènes quant à l'âge et le type d'épilepsie généralisée nous apparaît primordiale dans la spécification des profils mnésiques, cognitifs et psychologiques de ces patients. Dans ce contexte, il importe de démarrer des études multi-centriques permettant d'accumuler suffisamment de données pour arriver à dresser un portrait réaliste des atteintes et des limites provoquées par l'épilepsie généralisée.

Références bibliographiques

Aarts J H ., Binnie C ., Smit A M, Wilkins A J. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984; 107: 293-308.

Aldenkamp A P, Arends J. The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function. *Epilepsia* 2004; 45: 54-63.

Austin J K, Smith M S, Risinger M W, Mc Nelis A M. Childhood epilepsy and asthma : comparison of quality of life. *Epilepsia* 1994; 35: 608-615.

Beaumanoir A. The Landau-Kleffner syndrome. Dans : Roger J, Bureau M, Dravet C et al., 2ème édition. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence London: Jonh Libby, 1992.: pp. 231-243.

Bengner T, Malina T, Lindenau M, Voges B, Goebell E, Stodieck S. Epilepsy increases vulnerability of long-term face recognition to proactive interference. *Epilepsy Behav* 2005; 8: 220-227.

Bergin P S, Thompson P J, Baxendale S A, Fish D R, Shorvon A D. Remote memory in epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 231-239.

Bortz J. J. Neuropsychiatric and memory issues in epilepsy. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 781-787.

Çelebisoy N, Kisabay A, Gökçay F, Gökçay A. Evaluating cognitive functions with visual and auditory number assays and P300 in children with epilepsy. *Brain Dev* 2005; 27: 253-258.

Commission, 1989. On classification and terminology of the International league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 3: 389-399.

Corcoran R, Thompson P. Epilepsy and poor memory: who complains and what do they mean? *Br J Clin Psychol* 1993 ; 29 : 293-304.

Dodrill C B. Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27: 399-411.

Dodrill C B. Neuropsychological aspects of epilepsy. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 383-394.

Dulac O. What is West syndrome? *Brain Dev* 2001; 23: 447-452.

Farwell J R, Dodrill C B, Batzel L W. Neuropsychological abilities of children with epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 395-400.

Fedio P, Mirsky A F. Selective intellectual deficits in children with temporal lobe or centrencephalic epilepsy. *Neuropsychologia* 1969; 7: 287-300.

Garnier M, Delamare V, Delamare J, Delamare T. *Dictionnaire illustré des termes de médecine* (28^e édition). Éditions Maloine. Paris, 2004.

Giordani B, Berent S, Sackellares J C, Rourke D, Seidenberg M, O'Leary D S, Dreifuss F E, Boll T J. Intelligence test performance of patients with partial and generalized seizures. *Epilepsia* 1985;26:37-42.

Hawton K, Fagg J, Marsack P. Association between epilepsy and attempted suicide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 168.

Helmstaedter C, Elger C E, Lendt M. Postictal courses of cognitive deficits in focal epilepsies. *Epilepsia* 1994; 35: 1073-1078.

Henkin Y, Sadeh M, Kivity S, Shabtai E, Kishon-Rabin L, Gadoth N. Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 126-132.

Hernandez M-T, Sauerwein H C, Jambaqué I, de Guise E, Lussier F, Lortie A, Dulac O, Lassonde M. Attention, memory, and behavioural adjustment in children with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 522-536.

Hillyard S A, Hink R F, Schwent V L, Picton T W. Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science* 1973; 182: 177-180.

Hommet C, Sauerwein H C, De Toffol B, Lassonde M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30 : 85-96.

Honbolygo F, Csépe V, Fekéshazy A, Emri M, Marian T, Sarközy G, Kalmanchev R. Converging evidences on language impairment in Landau-Kleffner syndrome revealed by behavioral and brain activity measures : a case study. *Clin Neurophysiol* 2005; 117: 295-305.

Hutt S J, Gilbert S. Effects of evoked spike-wave discharges upon short term memory in patients with epilepsy. *Cortex* 1980; 16: 445-457.

Jambaqué I, Dellatolas G, Dulac O, Ponsort G, Signoret J L. Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy, *Neuropsychologia* 1993; 31: 1321-1337.

Kadis D S, Stollstorff M, Elliott I, Lach L, Lou Smith M. Cognitive and psychological predictors of everyday memory in children with intractable epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 37-43.

Keppel G, Underwood B L. Proactive inhibition in short-term retention of single items. *J Verbal Learn Verbal Behav* 1962 ; 1: 153-161.

Lauraire P. Intelligence, mémoire et attention dans l'épilepsie absence de l'enfant. Mémoire de DESS de psychologie clinique et pathologique. Université de Savoie, Chambéry. Directeur : B. Échenne. 1997.

Levav M, Mirsky A F, Herault J, Xiong L, Amir N, Andermann E. Familial association of neuropsychological traits in patients with generalized and partial seizure disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 311-326.

Loiseau P, Signoret J L, Strube E, Broustet D, Dartigues J F. Nouveaux procédés d'appréciation des troubles de la mémoire chez les épileptiques. *Rev Neurol* 1982 ; 138 : 387-400.

Loiseau P, Strube E, Broustet D, Battellochi S, Gomeni C, Morselli P L. Learning impairment in epileptic patients. *Epilepsia* 1983; 24: 183-192.

Majerus S, Laureys S, Collette F, Del Fiore G, Degueldre C, Luxen A, Van der Linden M, Maquet P, Metz-Lutz MN. Phonological short-term memory networks following recovery from Landau and Kleffner syndrome. *Hum Brain Mapp* 2003 ; 19 : 133-144.

Marsh W R. Epilepsy surgery. *Epilepsy* 1995; 5 : 729-738.

Mauri-Llerda J A, Pascual-Millan L F, Tejero-Juste C, Iniguez C, Escalza-Cortina I, Morales-Asin F. Neuropsychological changes in epilepsy. *Rev Neurol*. 2001;32:77-82.

McCarthy A M, Richman L C, Yarbrough D. Memory, attention, and school problems in children with seizure disorders. *Dev Neuropsychol* 1995 ; 11 : 71-86.

Nolan M A, Redoblado M A, Lah S, Sabaz M, Lawson J A, Cunningham A M, Bleasel A F, Bye A M E. Intelligence in childhood epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003; 53: 139-150.

Nolan M A, Redoblado M A, Lah S, Sabaz M, Lawson J A, Cunningham A M, Bleasel A F, Bye A M E. Memory function in childhood epilepsy syndromes. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 20-27.

Oostrom K J, van Tesseling H, Smeers-Scouten A, Peters A C B, Jennekens-Schinkel A. Three to four years after diagnosis: cognition and behaviour in children with "epilepsy only". A prospective, controlled study. *Brain* 2005; 128: 1546-1555.

O'Robinson R, Baird G, Robinson G, Simonoff E. Landau-Kleffner syndrome with outcome. *Dev Med Child Neurol* 2001 ; 43 : 243-247.

Pavone P, Bianchini R, Trifiletti R R, Incorpora G, Pavone A, Parano E. Neuropsychological assessment in children with absence epilepsy. *Neurology* 2001; 56 : 1047-1051.

Pavone P, Niedermeyer E. Absence seizures and the frontal lobe. *Clin Electroencephalogr* 2000; 31: 153-156.

Piazzini A, Canevini M P, Maggiori G, Canger R. The perception of memory failures in patients with epilepsy. *Eur J Neurol* 2001;8:613-620.

Plaza M, Rigoard M-T, Chevrie-Muller C, Cohen H, Picard A. Short-Term memory impairment and unilateral dichotic listening extinction in a child with Landau-Kleffner syndrome: auditory or phonological disorder? *Brain Cogn* 2001; 46: 235-240.

Provinciali L, Signorino M, Censori B, Ceravolo G, Del Pesce M. Recognition impairment correlated with short bisynchronous epileptic discharges. *Epilepsia* 1991 ; 32 : 684-689.

Rausch R, Victoroff J. Neuropsychological factors related to behaviour disorders in epilepsie. Dans: Devinsky O, Theodore W H. Éd. *Épilepsy and Behavior*. New York: Wiley-Liss, 1991: 213-221.

Robinson R, Gardiner M. Genetics of childhood epilepsy. *Arch Dis Child* 2000; 82: 121-125.

Rodin E, Ancheta O. Cerebral electrical fields during petit mal absences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 66: 457-466.

Savic I, Seitz R J, Pauli S. Brain distortions in patients with primarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 364-370.

Schacter S C. Management of chronic epilepsy. Internet: Up To Date. URL: <http://www.utdol.com/application/topic/>, 7-14-2002

Schouten A, Oostrom K J, Pessman W R, Peters A B C, Jennekens-Schinkel A. Learning and memory of school children with epilepsy: a prospective controlled longitudinal study. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 803-811.

Seidenberg, M. Neuropsychological functioning of children with epilepsy. In Herman B P & Seidenberg M, ed, Neuropsychological, psychosocial and intervention aspect of childhood epilepsies New York : John Wiley and Sons, 1989: 71-82.

Shimamura A P, Jurica P J, Mangels J A, Gershberg F B. Susceptibility to memory interference effects following frontal lobe damage: findings from tests of paired-associate learning. *J Cogn Neurosc* 1995; 7: 144-152.

Soysal A, Atakli D, Atay T, Altintas H, Baybas S, Arpacı B. Auditory event-related potentials (P300) in partial and generalized epileptic patients. *Seizure* 1999; 8: 107-110.

Stores G. Electroencephalographic parameters in assessing the cognitive function of children with epilepsy. *Epilepsia* 1990; 31: S45-S49.

Swartz B E, Halgren E, Simpkins F, Syndulko K. Primary memory in patients with frontal and primary generalized epilepsy. *J Epilepsy* 1994; 7: 232-241.

Swartz B E, Simpkins F, Halgren E, Mandelkern M, Brown C, Krisdakumtorn T, Gee M. Visual working memory in primary generalized epilepsy: An ¹⁸FDG-PET study. *Neurology* 1996; 47: 1203-1212.

Tandon O P, Duhan P. Event related evoked potential responses in epileptic patients. *Indian J Physiol Pharmacol* 2000; 44: 461-466.

Thomas P, Arzimanoglou A. *Épilepsies* (3ème édition). Masson. Paris, 2003.

Trimble M R. Anticonvulsant drugs and cognitive function : a review of the literature. *Epilepsia* 1987; 28 : 537-545.

Underwood B J, Ekstrand B R. An analysis of some shortcomings in the interference theory of forgetting. *Psychological Review* 1966; 73: 540-549.

Williams J, Phillips T, Griebel M L, Sharp G B, Lange B, Edgar T, Simpson P.
Patterns of memory performance in children with controlled epilepsy on the CVLT-C.
Child Neuropsych 2001; 7: 15-20.

ANNEXE 5

Chapitre publié dans
Medical and Surgical Treatment of Peadiatric Epilepsy.
Sous presse

Smith, ML, Gallagher, A, Lassonde, M. (sous presse) Chapter 33: Cognitive Deficits in Children with Epilepsy. In H. Cross, M. Duchowney, T. Glauser, E. Hirsch, A Arzimanoglou (ed.), Medical and Surgical Treatment of Peadiatric Epilepsy. New York: McGraw-Hill.

Chapter 33: Cognitive Deficits in Children with Epilepsy

Mary Lou Smith
Department of Psychology
University of Toronto Mississauga
3359 Mississauga Road North
Mississauga ON Canada L5L 1C6

Anne Gallagher
Département de Psychologie
Université de Montréal
90, ave. Vincent-d'Indy
Montréal QC Canada H2V 2S9

Maryse Lassonde
Département de Psychologie
Université de Montréal
90, ave. Vincent-d'Indy
Montréal QC Canada H2V 2S9

Cognitive problems among children with epilepsy are of paramount concern. Cognition includes a variety of skills such as intelligence, attention, learning, remembering, reasoning, judging, planning, and expressing and understanding language. One's proficiency in these processes can influence other aspects of function such as behaviour and social skills. During development, the maturation of cognitive processes is protracted, extending from infancy through to adolescence, and for more complex aspects of cognition such as executive function, even into young adulthood. Thus, in youth with epilepsy, seizures occur during a long window of time that is essential for the development of basic and complex cognitive skills that form the core foundation for long-term educational, vocational and interpersonal adaptation (1).

Deficits in cognition are identified by children with epilepsy and their parents as a significant co-morbidity. For example, in a study by Arunkumar et al. (2), parents of 80 children and adolescents with epilepsy were asked to list in order of importance their concerns about living with or caring for their children with epilepsy; children who were old enough to be interviewed were asked to express (independently of their parents) their own concerns about having epilepsy. For both parents and children, the second most common item identified was that of the cognitive effects of epilepsy. Their worries included learning disabilities, academic difficulties, poor attention and concentration, and impoverished memory.

Cognitive deficits appear to be present early on in the course of epilepsy and may even predate the onset of seizures. A study of children with idiopathic localization-related or primary generalized epilepsy approximately 10 months after seizure onset revealed a pattern of mild generalized cognitive difficulties (3). It is thought that these deficits are related to structural brain anomalies. For example, in children evaluated soon after they experienced their first seizure, those with an abnormality detected on MRI performed more poorly on cognitive tasks than children without a significant brain abnormality (4). These differences were widespread, and were found in the areas of intelligence, memory, language, processing speed, verbal learning and memory, and executive functions, with all these domains affected relatively equally.

The severity and duration of epilepsy are also important in determining the incidence and magnitude of cognitive deficits in children. There is evidence that childhood onset temporal lobe epilepsy is associated with adverse neurodevelopmental impact on both brain structure and function (5). Patients with childhood onset seizures exhibited greater compromise across domains of cognitive performance and showed a substantial reduction in brain tissue volumes in extratemporal regions compared with patients with late onset temporal lobe seizures. Those patients with the structural abnormalities at onset may be especially vulnerable to the long-term adverse effects of epilepsy (4). Scores on neuropsychological tests were not related to EEG activity in children with recent onset epilepsy; however, in children with chronic epilepsy, the presence of slow wave activity was associated with memory impairment (6). The authors speculated that the differences between the recent-onset and chronic samples represent a cumulative effect of neurophysiological abnormality on cognitive development.

Although the majority of people with epilepsy have normal intelligence, the distribution of IQ scores is skewed toward lower values (7,8,9,10). A study of 51 children with medically refractory epilepsy illustrated the wide range of cognitive functioning within this group (11). The mean IQ was 84 (in the Low Average range, just over one standard deviation below the population mean of 100). The spread of IQ scores was considerable, spanning the Intellectually Deficient range (<1st percentile) to the Very Superior range (>99th percentile). In a study designed to document the occurrence of disabilities in an unselected population sample of children in Finland, 4-15 years of age, Sillanpaa (12) reported that the prevalence of epilepsy in the study population was 0.68%. Among the children with epilepsy, neurological deficit was found in 39.9%, the most frequent neurological impairments being mental retardation (31.4%), speech disorders (27.5%), and specific learning disorders (23.1%).

Even in individuals with normal intelligence, reports of deficits in specific aspects of neuropsychological functioning are common, particularly in the areas of attention and concentration, memory, executive function, and academic achievement. In this chapter

we review the evidence for problems in the areas of attention, memory, and executive function; we will also briefly address language function in children with epilepsy, although this area has not received as much research examination as the others. For each of these topics we provide some practical suggestions to assist parents and teachers in the management of the cognitive dysfunction. These recommendations are not meant to be exhaustive. It must also be recognized that they will not apply to every child with epilepsy, as the patterns of cognitive strengths and weaknesses are quite individual. In the ideal situation, recommendations will be generated from an in depth neuropsychological assessment of the child's abilities in multiple areas. We do not cover the area of academic achievement in any depth, as it is addressed in the chapter on ADHD and Learning Disabilities by Dunn and Bourgeois elsewhere in this book.

Attention

There is no clear and universally accepted definition of attention in the literature. One of the most explicit ones comes from Lezac, Howieson and Loring (13) who proposed that "attention refers to several different capacities or processes that are related aspects of how the organism become receptive to stimuli and how it may begin processing incoming or attended-to excitation (whether internal or external)". There are different kinds of attention. First, selective attention directs one's focus on a target while ignoring non relevant stimulations. Sustained attention is the ability to maintain attention for a relatively long period of time in order to detect an infrequent event. Finally, divided attention is the capacity to share attentional resources into multiple and simultaneous stimuli. Based on the nature of the stimulus, attention is usually divided in terms of auditory and visual modalities. For instance, focussing on what a teacher is saying in a classroom refers to auditory attention whereas looking at graphics and figures on the blackboard would recruit visual attentional resources. Multiple cerebral regions are reported to be involved in attentional processing such as the reticular formation, prefrontal cortex, parietal regions, cingulum and several cortical and subcortical networks (14).

Attention deficits have been shown to be more frequent in the pediatric epilepsy population than in healthy children, or in other chronic pediatric ailments such as diabetes or heart disease (15, 16). Difficulties in sustaining attention are most consistently reported in the epilepsy literature (17). For instance, children with absence seizures present with sustained attention deficits (18). Patients with childhood absence epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy have lower scores on sustained and selective attention tests than control participants (19). Children with idiopathic generalized epilepsy significantly lower performance at visual and auditory attention tasks compared to healthy children (20).

Data on attention profiles of different epilepsy types are variable. In fact, attention problems are not only associated with generalized epilepsy but also with focal epilepsy. For example, Pinton et al. (21) showed impairments in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes compared to the normal age range. Hernandez et al. (22) investigated attention capacities in children suffering from three different types of epilepsy (frontal lobe epilepsy, temporal lobe epilepsy and generalized absence seizures). They showed that a deficit in sustained attention was present in all three groups compared to a control group of the same age and IQ. However, children with frontal lobe epilepsy presented significantly greater sustained attention deficits, and also visual attention problems, compared to the two other epileptic groups. Furthermore, in a questionnaire, parents of children with frontal lobe epilepsy described their child as more inattentive than parents of children with temporal lobe epilepsy or generalized absence seizures. Similarly, in a case study, Boone et al. (23) described a 13-year-old girl with bilateral frontal foci who showed considerable fluctuation in auditory attention and working memory. Moreover, Jambaqué and Dulac (24) observed an important attention deficit on an auditory continuous performance task and a visual cancellation task in an 8-year-old boy with an epileptic focus in the right frontotemporal region. Impaired performance on the same auditory continuous performance task has also been reported for children with benign focal childhood epilepsy (25). Children with frontal lobe epilepsy have more problems resisting interference from a distracter than do children with temporal lobe epilepsy or healthy children (26). The fact that frontal lobe epilepsy is frequently associated to attention deficits might be explained by the significant

involvement of the prefrontal cortex in attention control (27). Attention deficits are commonly reported in patients with frontal lesions, and appear to be attributable to a difficulty ignoring irrelevant stimuli (28). Although attention deficits seem to be frequently related to frontal epilepsy, the attention profile related to epilepsy involving other cerebral regions is heterogeneous, probably because there are multiple factors that can interfere with the neuropsychological portrait (antiepileptic medication, age at the onset and duration of epilepsy, kind of seizures, etc.).

Thus, attention skills seem to be vulnerable to various epileptic disorders. This cognitive function is also sensitive to some anticonvulsive medication. In some cases, attention problems seem to be elicited or exacerbated by antiepileptic drugs (AEDs) such as phenobarbital, benzodiazepines, topiramate, and vigabatrin (29) whereas valproate does not seem to have any negative effects on attention. In fact, lamotrigine as an add-on therapy has even been reported in some cases to enhance attention, alertness and emotional stability (30). Furthermore, polypharmacotherapy has been reported to induce more attention and memory problems than monopharmacotherapy (31). Bennett-Levy and Stores (32) showed that children who no longer took antiepileptic drugs and attended regular school displayed a decreased alertness compared to healthy classmates. However, those children still under antiepileptic therapy also presented a decreased alertness and scored lower than healthy children in concentration and mental processing measures. Based on these studies, the choice of the pharmacological therapy is a concern and should be made considering possible cognitive side effects.

Attention deficits, without intellectual disability, constitute a significant predictor of academic difficulties in children with epilepsy (33). Treatment and intervention plans thus are very important. Because better seizure control may be associated with cognitive improvement (34), a first step is the re-evaluation of seizure control through a review of the AED regime. Second, some studies have shown that surgery may improve attention skills (35), presumably by a reduction of seizure frequency (36). However, Smith et al. (37) did not find any cognitive changes in children who underwent epilepsy surgery. Thus, while the possibility of surgery should be investigated for appropriate candidates,

one must keep in mind that the benefits to attention or other cognitive functions may be minimal. Psychostimulant medication would also be an option that should be investigated by a physician. *(See the chapter of Dunn and Bourgeois in this book for a complete discussion on this topic)*. However a combination of pharmacologic and behavioural approaches has been shown to be the most effective with children presenting with attention deficits.

Cognitive rehabilitation methods can also be used to improve attention in epileptic children. Rehabilitation programs could be designed for each patient based on his/her environmental and familial context, diagnosis, neuropsychological assessment and the attention component which is particularly impaired. In a literature review on attention rehabilitation, Sturm and Leclercq (38) presented different attention retraining interventions that have been used with adult populations (brain injury, strokes, psychosis, etc). The programs included computerized attention tasks or behavioural tasks in a laboratory setting and the duration of the intervention varied between a few weeks to six years. Most of them produced a significant enhancement of attention skills in neuropsychological tests, but the impact on daily life was not always clear. The authors concluded that attention retraining treatments must be specific to the deficient attention component (for example, selective attention, sustained attention or divided attention), because a lack of specificity could overload the attention system and then magnify the impairment (39).

Improvement of attention skills after retraining has also been shown to improve other cognitive domains such as memory or executive functions (40), probably because attention is an important element to their execution. Very few studies have been conducted on cognitive rehabilitation, however, and the populations under study, the protocols used and even the results are heterogeneous. To our knowledge, no study has yet been carried out on attention deficit rehabilitation in paediatric epilepsy, and only a few investigations have included adult epileptic patients. In a case study, Gupta and Naorem (41) applied a neuro-rehabilitation program including cognitive retraining (attention, concentration and memory), supportive therapy and relaxation therapy, to a

32-year-old man with epilepsy, and the results suggested that attention retraining and home intervention could provide substantial benefits to patients with epilepsy. The effectiveness of two methods used for rehabilitation of attention deficits, one aimed at retraining impaired cognitive function, and one aimed at teaching compensatory strategies, was evaluated in an adult population with focal epilepsy (42). Both methods enhanced attention function and quality of life in this population compared to a waiting list control group. The compensatory method was more effective in improving quality of life, especially for patients with less education (≤ 11 years). The authors concluded that cognitive rehabilitation programs are effective for patients with focal epilepsy and attention problems and should be incorporated into comprehensive care programs.

Further research is needed before introducing attention rehabilitation programs as part of the regular clinical interventions with children with epilepsy. Nevertheless, some compensatory methods could readily be applied by parents and teachers. In this context, information concerning epilepsy and the child's abilities should be given early to parents and teachers (43). Based on an interdisciplinary assessment, including neuropsychological assessment and questionnaires, an intervention plan and tailored recommendations can be established.

Level of education may be an essential part of rehabilitation of attention deficits. In a recent study conducted with adults presenting with juvenile myoclonic epilepsy, Pascalicchio et al. (44) showed less severe cognitive deficits including attention problems in patients with a higher educational level (> 11 years) than in patients who had a lower educational level (≤ 11 years). Conversely, the cognitive deficits may have limited the educational attainments; sustained attention deficits are predictive of academic failure, possibly even more so than memory dysfunction or socioeconomic status (45). It is thus very important to provide strategies and create a favourable learning environment at home and at school to maximize school achievement.

Table 1 presents a list of some recommendations and advice that can be provided to parents and teachers with regard to attention problems.

Executive functions

Executive functions represent a cognitive construct which refers to the abilities necessary to maintain an appropriate problem-solving set for the attainment of future goals (46). These abilities include planning, self-monitoring, organized search, concept formation, attention and impulse control (47) as well as working memory (48). Executive dysfunction is associated with behavioural disturbance, social dysfunction, and reduced educational and occupational attainment (13).

The involvement of prefrontal cortex in executive functioning has been shown in a variety of studies of normal subjects and patients with lesions to the frontal lobes (49). Frontal lobe epilepsy can also induce executive dysfunction and may be more prone to elicit it than other types of focal epilepsy. Hernandez et al. (50) compared the performance of children (aged between 8 to 16 years) with frontal lobe epilepsy, temporal lobe epilepsy and generalized epilepsy on a battery of tests assessing executive functions. Children with frontal lobe epilepsy showed greater difficulties in planning, impulse control, mental flexibility and complex motor sequence programming than children with other types of epilepsy. Younger children (8 to 12 years old) with frontal lobe epilepsy had greater “executive” deficits compared to the older ones (13 to 16 years old). They also showed limited lexical access in a verbal fluency task, a finding congruent with case studies. The 8-year-old child with frontal lobe epilepsy studied by Jambaqué and Dulac (24) showed impairment in verbal fluency, whereas the 13-year-old frontal lobe epilepsy patient described by Boone et al. (23) did not. Young patients with frontal lobe epilepsy seem to have greater difficulties mobilizing their resources to initiate the verbal search. Thus, the impact of frontal lobe epilepsy on some executive functions may be greater when the frontal lobes are still at an early stage of development.

Compared to children with temporal lobe epilepsy and generalized epilepsy, children with frontal lobe epilepsy were also more sensitive to interference in a verbal learning test and showed greater working memory deficits (22). Working memory refers

to a capacity limited system that allows one to mentally manipulate information maintained in short term memory. This memory function is very sensitive to interference and its perturbation is usually associated to a frontal dorsolateral cortex malfunctioning (51). Working memory deficits and planning difficulties have also been documented in case studies of children with frontal lobe epilepsy (23, 24).

Although deficits in executive functions are the hallmark of frontal lobe dysfunction, several studies have shown that children and adults suffering from temporal lobe epilepsy may present impairments that are similar to, albeit less severe than those seen in frontal lobe epilepsy patients on a number of 'frontal' measures. Hernandez et al. (50) found that a relatively high proportion (38-50%) of children with temporal lobe epilepsy performed below age norms on tasks measuring motor coordination, verbal fluency and mental flexibility. This finding is consistent with other studies. Children with temporal lobe epilepsy and hippocampal atrophy had below-normal performance on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), a test that purports to assess concept formation and mental flexibility (52). These deficits may be due to the propagation of 'neural noise' associated with epileptogenic discharges in medial temporal structures to neighbouring extratemporal regions, notably the frontal cortex via a temporofrontal circuit (53). Other studies also reported executive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy and childhood absence epilepsy (19, 44, 51), demonstrating that "frontal lobe" dysfunction may also be present in generalized epilepsies.

Only a few studies have been conducted to assess the presence of executive dysfunction related to antiepileptic drugs. While topiramate has been known to interfere with attention skills, it also affects executive functions such as working memory, inhibition and verbal fluency in patients with epilepsy (54) and healthy volunteers (55). A slight improvement of executive functioning after topiramate withdrawal in partial, especially temporal lobe epilepsy has been shown (56). Considering that multiple executive function tests are often used to measure attention ability, this improvement could also be attributed, at least in part, to a gain of attention capacities. As suggested

before, pharmacological therapy should be carefully chosen with regard to its possible cognitive side effects.

Considering that executive dysfunction has been shown to be a significant predictor of poor quality of life (QOL) (57) and school achievement (58) in children with epilepsy, the treatment of executive function deficits is of considerable importance. Surgery is an alternative solution to medication in refractory epilepsy for appropriate patients but it may interfere with cognitive functioning. However, data regarding postoperative deficits are inconsistent. Negative effects of frontal lobe epilepsy surgery have been reported on verbal fluency, design fluency and mental flexibility tests in adults (59). In contrast, Lendt et al. (60) noted stable executive functioning a year after frontal lobe surgery in children.

Cognitive rehabilitation may have the potential to enhance executive functioning in patients with epilepsy. To date, however, no study has been carried out on executive function rehabilitation and epilepsy and very few studies have been conducted with other clinical populations. Luria (61) was the first to propose a theoretical approach for executive problems improvement. He suggested that executive rehabilitation should be based on the replacement of the absent internal structure by an external guidance. Evans, Emslie and Wilson (62) used external aids to improve initiation and organization in daily life activities (medication intake, plant watering, laundry and bathing) in a 50-year-old woman with bilateral frontal lesions. They used a checklist and a *NeuroPage* (cellular telephone with an alphanumeric screen that sent a text message to the patient to inform her that she should start an activity) to provide an external cue to start an activity, to reduce potential distracters and to prevent impulsive actions. Derouesné, Seron and Lhermitte (63) successfully used an external regulation blurring technique and a pre-organization and segmentation strategy of an activity to enhance self-regulation capacity in neuropsychological tasks in patients with a frontal lesion. The rehabilitation was divided in 6 steps: 1- detailed oral instructions, 2- detailed written instructions, 3- less detailed oral instructions, 4- less detailed written instructions, 5- simple oral stimulation, and 6- no intervention. Cicerone and Wood (64) taught a self-instruction strategy to

improve planning capacity in a 20-year-old man who suffered from traumatic brain injury. During the first training phase, the patient was instructed to verbalize out-loud a plan before and during the execution of the task. The second phase was similar but the participant was instructed to whisper the plan. The third step required to internally rehearse the instructions instead of loudly. This study shows that self-instruction strategies can be useful to alleviate planning and self-regulation problems, but specific training must also be provided to generalize the improvement to daily life tasks. Thus, a few studies have shown the positive impact of executive function rehabilitation but a major concern remains that of transferring the learning to other contexts and activities. Furthermore, more studies are needed to assess the efficacy of these techniques in epilepsy and to adapt them to children.

Table 2 presents some examples of recommendations that can be useful for parents and teachers of children presenting with executive functions deficits. Strategies adapted to each child can be developed and adjusted as a function of age and context.

Memory

Memory refers to the capacity to store and retrieve information. It allows us to form lasting representations of our everyday lives, to remember events and people in our present and past, and to learn the regularities in our worlds and adapt our behaviour accordingly (65). Memory can be affected by a number of other cognitive processes, such as attention, effort, self-monitoring, speed of information processing, and the use of strategies and organization (13).

Memory problems are among the most common complaints of people with epilepsy. Thompson and Corcoran (66) conducted a survey of 760 people with epilepsy and asked about the frequency of everyday memory failures, such as forgetting where things have been put, of losing things, going back to check if one had done something that one had intended to do, and being unable to say a word, although that word was known and “on the tip of one’s tongue”. People with epilepsy not only endorsed a higher

frequency of such events, but also rated the nuisance arising from such memory failures as higher than did people without epilepsy. Of further interest was the finding that relatives rated the frequency of forgetting among their family members with epilepsy as higher than did the persons themselves, suggesting that people with epilepsy may forget how often they do forget.

This study by Thompson and Corcoran (66) was conducted with adults, and a comparable comprehensive survey has not been undertaken with children. However, qualitative studies based on interviews with children and teenagers revealed a number of themes that were consistent with the types of memory failures described by adults (67, 68). These youth complained of difficulty retaining learned material, whether it was very recently acquired or whether it had been learned some time in the past; this problem interfered significantly with progress in school. Similarly, they had difficulty with retaining instructions as they were being presented. Personal events from the recent and remote past were often forgotten, with some children complaining that they had little sense of their earlier childhood. Another theme that arose from their introspections was that they experienced marked difficulty with word finding, similar to the tip-of-the-tongue phenomena described by the adults in the Thompson and Corcoran (66) study. The youth were able to identify other factors that complicated their memory processing, namely the presence of seizures, antiepileptic drugs, fatigue, and difficulty with concentration and attention.

It is not surprising that problems in the realm of attention can affect memory; accurate and efficient encoding of material is essential for storage and later retrieval. The importance of attention for good memory in this population is supported by the finding that everyday memory function in children with epilepsy as rated by them or by their parents was significantly predicted by symptoms associated with inattention (69).

In adults with epilepsy, memory impairments are described most often in association with temporal-lobe seizures. In children, these deficits may be more widespread. Children with intractable temporal lobe epilepsy, frontal epilepsy and absence epilepsy are at risk for memory disorders (70). The severity of the deficits varied

by syndrome; those with absence epilepsy were found to have mild problems, and those with temporal-lobe epilepsy had the most severe difficulties.

Several investigators have reported memory deficits in children with epilepsy of temporal-lobe onset, but the patterns of findings they observed differed across studies. Findings similar to those seen in adults have been documented in some studies, in that left temporal-lobe seizure foci were associated with verbal memory deficits and right temporal-lobe foci were associated with visuo-spatial deficits (71, 72, 73, 74, 75). Others have found no differences between the effects of seizures arising from the left or right temporal lobes on memory performance across a variety of verbal and spatial tasks (33, 35, 76, 77, 78, 79, 80, 81). Children with hippocampal abnormality at the onset of their seizure disorder showed considerable variability in their neuropsychological profiles (4) as opposed to the more specific deficits in language and memory that have been documented in adults (82).

To date, little work has been done on identifying whether certain aspects of memory are more problematic than others in children with epilepsy (for example whether learning, storage or retrieval might be more affected). As mentioned earlier, attention may play an important role in everyday memory in this population. Performance on memory tasks in pediatric epilepsy has been found to be influenced by attention, suggesting that there may be difficulties with the initial encoding of information (81). Working memory is also important for the recognition and recall of information (83). Children with left temporal lobe epilepsy have been described as having most difficulty with delayed recall of verbal information (70), implying difficulty with retrieval or that memories are susceptible to rapid forgetting.

There is little research on the effects of AEDs on memory in children, although such effects have been demonstrated in adults. One drug on which data are available is topiramate, which can result in forgetfulness and impaired memory, and also to reduced attention and concentration, which could have secondary effects on memory (84).

The research findings using standardized tests of memory are corroborated by youth self report. In a qualitative study of children and adolescents with refractory epilepsy, 70% of the participants reported problems with learning and memory (67). Memory deficits were identified as a significant impediment to progress in school, and also as having an impact on the youth's sense of self worth, as some labeled themselves as "stupid" because of their struggles with learning and retaining their schoolwork. These young people identified a number of key factors that characterized their learning difficulties and that contribute to their deficits. They noted the need for frequent repetition due to the difficulty with registering new information as it is taught and because of rapid forgetting and trouble remembering even over the span of one day to the next. These observations speak to the importance of programming to lessen the impact of these memory deficits. Table 3 presents some recommendations and strategies that parents and teachers can implement.

Cognitive rehabilitation programs have been used to address memory deficits in a variety of neurological disorders. Such programs typically include the use of environmental manipulations, the use technology such as palm-type computers, digital recorders, pagers or timers, and training in the use of strategies for encoding and retrieval of information (85). Little work has been done with epilepsy (86) and the feasibility and utility of such programs in pediatric epilepsy is untested.

Acetylcholinesterase inhibitors have been shown to improve memory functioning in diverse neurological conditions. Two studies have examined whether donepezil would improve memory in adults with epilepsy. One was an open-label study in which patients underwent neuropsychological testing before and 3 months following treatment with donepezil (87). Results showed a significant improvement in word list learning; however, there was no control for placebo effects or assessment of mood or other aspects of cognition. A second study, designed to address these concerns, found that donepezil treatment was not associated with improvement in memory or other cognitive functions, mood, social functioning or QOL (88). Comparable increases in self-rated memory

functioning relative to baseline were evident during both the donepezil and placebo phases. No work on children has yet been done with this potential modality of treatment.

Language

Although there is not an extensive literature on language and pediatric epilepsy, studies show that many aspects of expressive language, receptive language, and written language may be affected. A high proportion of children with seizures arising from the left hemisphere show impairments in language; these impairments are found even when there is evidence for cortical reorganization of language function resulting in bilateral or right hemisphere language representation (89). Although impairments in language may be most prominent among children with left hemisphere abnormalities (90, 91), even children with frontal or temporal lobe seizure foci in the right hemisphere may have specific language difficulties (90). In children with epilepsy and congenital hemiparesis, and in children with partial epilepsy, language difficulties were found not to show a clear effect of lateralization as related to the side of epileptiform discharges (92). Among those samples, language impairments, including the auditory analysis of speech, understanding instructions, repeating words and non-word and rapid naming, were especially pronounced among children with congenital hemiparesis and chronic epilepsy, although children with newly diagnosed partial epilepsy were also worse than controls (92).

Language function in pediatric epilepsy has also been studied with respect to the syndrome of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). Despite the label of "benign", it has become apparent that this syndrome is associated with risk for neuropsychological impairment. Given that the EEG abnormalities are in the centrotemporal region, in areas close to the classic anterior (Broca's) and posterior (Wernicke's) language areas, it is not surprising that research has been directed to understanding the consequences of BECTS for language function. BECTS has been associated with deficits in the understanding of words, retrieval of words, verbal fluency, phonological processing and expressive grammar (93, 94, 95). Written language skills are also affected in BECTS; these children frequently have below average school

performance and make errors on spelling and reading tasks that are similar to those shown by children with dyslexia (96, 97). Linguistic deficits were found throughout the course of epilepsy in BECTS; as the seizures resolve, some aspects may improve or disappear, but there is evidence that there are persistent deficits in children in remission, suggesting possible long-term effects (93, 98). In BECTS, language impairments are also not confined to children with spikes in the left hemisphere; children with right-sided spikes have been shown to have deficits relating to the semantic processing of words (95).

Written language skills, such as reading, spelling and writing may also be affected. In a study of reading skills, groups of children with temporal lobe epilepsy, frontal lobe epilepsy, or absence epilepsy were all found to be reading at levels approximately two years behind expectations (99). Children in the frontal lobe group, and to a lesser extent, those in the absence group, had deficits on tasks related to phonological processing, whereas those with temporal lobe epilepsy did not differ from controls in this respect. An epileptogenic focus in the frontal lobe apparently affects the phonological underpinnings of reading. Children with temporal lobe epilepsy, particularly those with left-sided foci, may be disadvantaged in reading speed, accuracy and comprehension (91).

A study of thought disorder in children with epilepsy was informative of the range of language problems with which these children present (100). Thought disorder is characterized by the impaired use of language to formulate and organize thoughts, poor use of cohesive elements, and poor use of strategies to correct errors during conversations. As a result, the listener has difficulty following the ideas the child is attempting to explain. Both complex partial seizures and primary generalized epilepsy with absence were associated with thought disorder, suggesting that epilepsy affects the normal maturation of children's discourse skills. Furthermore, difficulties in these aspects of language were associated with psychopathology, academic problems, low academic achievement and poor peer interactions, although the relationships of these outcomes and age, sex, and seizure variables differed somewhat for the two types of

epilepsy. Children who struggle to organize and express their ideas have difficulty in social situations, and are often rejected by their peers. The authors argued that deficits in complex aspects of language formulation are a component of the stigma, developmental disabilities and comorbidities associated with pediatric epilepsy.

As reviewed earlier in the memory section, children with epilepsy often experience word finding problems, or the tip-of-the-tongue phenomenon. They often struggle to find the words to express their ideas, and as a result they may get stuck on a thought or use lengthy circumlocutions (68). These difficulties frustrate the child and also the listener; peers in particular may not have the patience to wait for a sentence to be completed. These problems may be compounded by the slow processing speed that characterizes many children with epilepsy. They often require more time than is typical of children of their age to process and understand what is being said to them; similarly they require additional time to organize their thoughts for verbal or written output. Additionally, the memory problems reviewed earlier may have an impact on language development, and language use. One example is that the child may be disadvantaged with respect to the acquisition of new vocabulary. A second example is that of working memory, which is necessary for holding onto our train of thought while we carry out other cognitive functions. Working memory is important for communication tasks such as following conversations, processing a lessons being delivered by a teacher in the classroom, and reading comprehension. In each of these instances one must hold temporarily in memory what has just been heard or read in order to integrate that information with what follows.

Treatments for epilepsy may have an impact on language function. Although the potential impact of antiepileptic medications on language has not been studied for the majority of drugs, there is evidence that topirimate can adversely affect verbal fluency (101, 102). Although much is known about language outcomes after epilepsy surgery in adults, there is minimal information on children. Four studies have documented no change in expressive, receptive or written language function after temporal or frontal lobe

resection (35, 37, 60, 90), and one has found an improvement in object naming after temporal lobectomy (75).

There is no published information on specific approaches to treatment of the language disorders associated with pediatric epilepsy. Where appropriate, children should be referred for speech-language therapy. Table 4 contains recommendations that may be of assistance to parents and teachers in helping children with language deficits.

Other Influences on Cognitive Function in Children with Epilepsy

A number of factors have been identified that can affect the child's cognitive ability in many of the domains described above. Consideration of these variables is necessary for providing the optimal environment for enhancing cognitive development and to allow the child to maximize his or her inherent cognitive skills.

Family Factors. In a study of children with chronic epilepsy, Fastenau et al. (103) examined the relation between neuropsychological function and academic achievement. Processes dependent on verbal reasoning, memory and executive function were strongly related to achievement in reading, mathematics and writing. Psychomotor function was also predictive of performance on writing skills. Of interest, these effects were moderated by family factors. Children from supportive and organized homes suffered a lesser impact on academic achievement from the neuropsychological deficits than did children living in homes characterized as unsupportive and disorganized. These findings argue for the need for consideration of the family environment in understanding the outcomes of epilepsy. The authors recommend that interventions to increase structure, stability and provide emotional support be offered to families.

Oostrom et al. (104, 105) also documented the contribution of maladaptive parenting to the neuropsychological performance of children with idiopathic epilepsy. These effects were demonstrable in the first year after seizures started, and were still

present among a subset of the children 3-4 years after diagnosis. In the approximately 20% of their sample in whom cognitive and behavioural problems were persistent, poor parenting, dysfunctional family situations and prior existence of behavioural problems were over represented. These contextual factors had a stronger association with outcome than did etiology, seizure remission or use of anti-epileptic drugs. These results reinforce the need for social and family supports in addressing cognitive problems in children with epilepsy.

Fatigue. Children with epilepsy may experience excessive fatigue because of seizures, interictal epileptogenic activity, side effects of antiepileptic medication, or nocturnal seizures. Children have described how this fatigue makes it difficult for them to think clearly and be available to participate in academic tasks or social activities (675). Often they experienced this tiredness, sleepiness, and anergia as a continuous experience that at times was made worse by seizures. These excessive levels of fatigue means that youth often need more hours of sleep than is typical for their age, which in an of itself reduces availability to participate in activities that provide normal learning opportunities. The tiredness and disrupted sleep associated with nocturnal seizures can lead to some of the disturbances described earlier such as restlessness, inattention, distractibility, and poor memory consolidation.

The school can assist children in managing the effects of fatigue on cognition by altering the schedule of classes. Perhaps the classes in which not as much attention, concentration, and new learning is needed can be scheduled for times when the child is more likely to be tired. It may be necessary to allow the child to start the school day at a later time in the morning. The school can provide a quiet place for the child to have naps if necessary during the day. Parents and teachers may need to alter the length of time that the child is expected to spend on any particular activity.

Conclusion

As this review has shown, children with epilepsy may experience difficulties in one or more domains of cognitive function. Although a constellation of variables (age at seizure onset, type of syndrome, duration, severity of seizures, side effects of medication) may in some cases contribute to the emergence or severity of these deficits, recent research has shown that these difficulties may even be present prior to or soon after the onset of seizures. Cognitive problems can contribute to reduced quality of life throughout childhood and persisting into adulthood. They also play a major role in the determining the educational and occupational attainments of the person with epilepsy. Given that individuals with epilepsy may underachieve in these areas relative to predictions based on familial and sociodemographic variables, the cognitive deficits may contribute to the financial costs and burden of illness associated with epilepsy. Finally, these impairments can have an impact on children's self esteem, and can contribute to their sense of being different from their peers. For all of these reasons, the recognition and management of cognitive problems in children with epilepsy should begin early in the course of the epilepsy.

Table 1. Recommendations for parents and teachers of children who present with attention deficits.

| |
|---|
| For parents |
| <ul style="list-style-type: none"> • Supply the children with a quiet area to study and do their homework while controlling visual and noisy distractions. • Teach them how to prepare a proper working area to do their homework. For instance, show them to tidy away useless material before starting their work. • Alternate intense working periods and moments of recreation. • Use a blank sheet or turn down the working sheet in order to see one question at a time. • Systematically encourage your children and give them your attention when they participate to activity for longer periods of time. • If there is hyperactivity associated to the attention deficit, recommend a kinetic approach during the homework period using motor activity in the learning process. For example, make the children jump while learning multiplication tables or make them draw or manipulate objects related to the learning subject. |
| For teachers |
| <ul style="list-style-type: none"> • Create an adapted school intervention plan to inform teachers and school management about the child's needs. A 6-month-follow-up is advised. • Keep frequent contacts (phone call once a month) between teachers, school staff and parents. • Withdraw a course which is not compulsory in the educational program in order to provide more time working on essential courses. • Stay close to the child while providing explanations and use his/her material to give examples. • Take away the class distracters as much as possible. |

- Make the child participate actively in the classroom to maintain his/her attention.
- Establish a secret code with the children to catch their attention when they are unfocused or to let the teacher know that s/he is not following anymore. For instance, the child could take a red pencil in his/her hand when s/he is lost in an explanation.
- Use the child's first name in examples.
- Use short instructions.
- Divide into segments long instructions or problems instead of presenting the whole information at the same time.
- Prepare for the child multiple short exams instead of a long evaluation, and distribute them over a few days.
- Assign a desk in front of the class, close to the teacher and far from distracters (window, fan, door).
- The child may sit by a child who could help him/her and with whom s/he has a good relationship.
- If there is a hyperactivity associated to the attention deficit, the child can be appointed to bring things to the teacher's desk or to perform tasks that require him/her to go outside of the classroom (message, snack) making him/her move whenever it is possible.

Table 2. Recommendations for parents and teachers of children who present with executive dysfunction.

| |
|--|
| For parents |
| <ul style="list-style-type: none"> • Teach your child how to use a calendar and a diary. • Teach him/her how to use an alarm watch that emits a sound when an important task has to be done. • Define and write down in a notebook a step-by-step procedure related to tasks and activity s/he is doing frequently, and make this notebook available to him/her. • Encourage your child to initiate tasks. • Teach you child to divide an activity in multiple steps before initiating it. • Before starting an activity, assist your child to establish and prepare the equipment required and to define every step composing the activity. |
| For teachers |
| <ul style="list-style-type: none"> • Use short instructions. • Divide into segments long instruction or problems instead of presenting the whole information at the same time. • In exercises or exams, highlight important instructions. • Provide the child more time for exams and evaluations. • Read out-loud with him/her, or allow him/her to read out loud exam questions. • Teach him/her some exam strategies (e.g. use a process of elimination with a multiple choice question, highlight important information, skip harder questions and come back to them at the end). |

Table 3. Recommendations for parents and teachers of children with memory deficits.

| For parents and teachers |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Increase Attention. Children will not remember something that they did not pay attention to in the first place. Be sure the child's memory problems are not really attention problems. • Be organized. Establish routines, keep things in the same places; these strategies will better enable children to know the when and where of activities and materials necessary for them. • Suggest strategies. Look for memory tricks that can help the child. For example, when you teach left and right, have her hold up both hands in the shape of an L. The hand with the forward-facing L is the left one. To help her recall how to read a word with two consecutive vowels, tell her, "When two vowels go walking, the first does the talking." • Get the details. Parents and teachers can have a long-term impact on memory development by including many questions and specifics in conversations with children about past events. When you talk about a recent movie, for instance, ask, "What was your favorite part?" or "What did the hero do?" Fill in the details if he can't provide them. • Break tasks into manageable parts. If the child has to memorize material, have him break the task down into parts and work on the most difficult sections first. • Enhance Meaningfulness. Find ways to relate the content being discussed to the child's prior knowledge. Draw parallels to the child's own lives and interests. Bring in concrete, meaningful examples for children to explore so the content becomes more a part of their experience. • Use hands-on activities. We remember content better when we experience it for ourselves. • Use Multiple Modalities. For children with verbal memory problems, pictures can provide a memory advantage. Use pictures, photographs, illustrations, videotapes or |

diagrams. Encourage children to create images, or "pictures in their heads."

Conversely, children who have visual memory problems may benefit from the use of verbal or descriptive strategies.

- Increase the amount of repetition. Children remember information better if they have practice using it more frequently. Use lots of review in your teaching; do not simply finish one topic and then never mention it again. Remind the class, and have children practice previous information frequently.
- Promote External Memory. Many things that need to be remembered can be written down, a practice known as "external memory." Practices such as keeping an assignment notebook and maintaining a student calendar can be helpful in remembering to do things. Older children may be trained to use aids such as timers on watches that signal them to do specific events or to use palm pilots.
- Promote Active Thinking. Children retain information better if they actively think through new information, rather than simply repeating it.

For teachers

- Evaluate the child's understanding of concepts in ways that do not rely solely on memory. For example, use projects and open-book tests instead of tests that emphasize memorization.

Table 4. Recommendations for parents and teachers of children with language impairments.

| |
|--|
| For parents |
| <ul style="list-style-type: none"> • Engage your child in conversations every day – include new and interesting words in your conversation. • Read to your child every day. <ul style="list-style-type: none"> ▪ When the book contains a new or interesting word, pause and define the word for your child. ▪ After reading the book, engage your child in a conversation about the book. • Help build word knowledge by classifying and grouping objects or pictures while naming them. • Help build your child's understanding of language by playing verbal games and telling jokes and stories. |
| For parents and teachers |
| <ul style="list-style-type: none"> • Use sounds to aid in word retrieval. Provide the first sound or syllable of the target word. With younger children, you may need to start with the syllable cue (<i>pum</i> for <i>pumpkin</i>) and then, as their retrieval skills improve, change to the first sound, not the letter name, (<i>p</i> for <i>pumpkin</i>). With older children who are able to read you can give the letter cue (It starts with the letter <i>p</i>). • Another strategy to assist in word finding is rhyming. For example, if a patient is having difficulty retrieving the word <i>door</i>, you could provide a cue by saying that the word they are looking for rhymes with <i>pour</i> or <i>four</i>. • Speak at a slower pace and use natural pauses to divide the material into phrases and sentences. • Allow your child time to process the information she hears, particularly with complicated information or directions. • Stop to check for comprehension and allow for questions. • Repeat, rephrase or summarize when necessary. |

For teachers

- Determine whether the child has a specific language-based learning disability by referring the child for an appropriate assessment; provide the necessary academic program to address the nature of the learning disability.
- Help build language skills in class by playing oral and written word exercises and games.
- Teach students about the important, useful, and difficult vocabulary words before students read the text – will help remember the words and improve comprehension.
- Have students use newly taught vocabulary words often and in various ways both orally and in writing so they are better able to remember the words and their meanings.
- When the child is writing a test, check to ensure that he understands what the questions are asking.
- After giving oral directions to the class as a whole, provide additional directions to the child with epilepsy. When possible, give one direction at a time. Ask the child if she has understood what you want her to do; better still, ask her to repeat the directions.
- For children with slow processing speed, present information slowly and repeat when necessary. Reduce the amount of work you expect the child to complete within a specific amount of time (it may also be necessary to reduce expectations for the amount of assigned homework).

References

1. Seidenberg, M, Berent, S: Childhood epilepsy and the role of psychology. *Am Psychol.* 47:1130-3, 1992
2. Arunkumar G, Wyllie E, Kotagal P (et al): Parent- and patient-validated content for pediatric epilepsy quality-of-life assessment. *Epilepsia.* 41:1474-84, 2000
3. Hermann, B, Jones, J, Sheth, R, (et al): Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain.* 29(Pt. 10):2609-19, 2006
4. Byars AW, deGrauw TJ, Johnson CS, (et al): The association of MRI findings and neuropsychological functioning after the first recognized seizure. *Epilepsia.* 48:1067-1074, 2007
5. Hermann, B, Seidenberg, M, Bell, B, (et al): The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia.* 43:1062-71, 2002
6. Koop, JI, Fastenau, PS, Dunn, DW, (et al): Neuropsychological correlates of electroencephalograms in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 64:49-62, 2005
7. Bourgeois, BF, Prenskey AL, Palkes, HS, (et al): Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *Ann Neurol.* 14:438-44, 1983
8. Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB: Do seizures in children cause intellectual deterioration? *N Engl J Med.* 314:1085-8, 1986
9. Sillanpaa, M: Children with epilepsy as adults: outcome after 30 years of follow-up. *Acta. Paediatr. Sc. and Suppl.* 368:1-78, 1990
10. Tarter RE: Intellectual and adaptive functioning in epilepsy. A review of 50 years of research. *Dis. Nerv. Syst.* 33:763-770, 1972

11. Smith, ML, Elliott, IM, Lach, LM: Cognitive skills in children with intractable epilepsy: Comparison of surgical and non-surgical candidates. *Epilepsia*. 43:631-637, 2002
12. Sillanpaa, M: Epilepsy in children: prevalence, disability, and handicap. *Epilepsia*. 33: 444-9, 1992.
13. Lezac, MD, Howieson, DB, and Loring, DW: Neuropsychological assessment. 4th ed. New York, Oxford University Press, 2004
14. Posner, M, and Digirolamo, G: Attention in cognitive neurosciences: an overview, in the new cognitive neurosciences, edited by M Gazzaniga, M Cambridge. MIT Press, 1996 p. 623-31
15. Carlton-Ford, S, Miller, R, Brown, M, (et al): Epilepsy and children's social and psychosocial adjustment. *J. Health. Soc. Behav.* 36: 285-301, 1995
16. Davies, S, Heyman, I, and Goodman, R: A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 45: 292-5, 2003
17. Sanchez-Carpintero, R, and Neville, BGR: Attentional ability in children with epilepsy. *Epilepsia*. 44:1340-9, 2003
18. McCarthy, AM, Richman, LC, and Yarbrough, D: Memory, attention, and school problems in children with seizure disorders. *Dev. Neuropsychol.* 11:71-86, 1995
19. Levav, M, Mirsky, AF, Herault, J, (et al): Familial association of neuropsychological traits in patients with generalized and partial seizure disorder. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 24:311-26, 2002
20. Henkin, Y, Sadeh, M, Kivity, S, (et al): Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy in childhood. *Dev. Med. Child Neurol.* 47:126-132, 2005

21. Pinton, F, Ducot, B, Motte, J, (et al): Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epileptic Disord.* 8:11-23, 2006
22. Hernandez, MA, Sauerwein, HC. Jambaqué, I, (et al): Attention, memory, and behavior adjustment in children with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 4:522-36, 2003
23. Boone, KB, Miller, BL, Rosenberg, L, (et al): Neuropsychological and behavioral abnormalities in an adolescent with frontal lobe seizures. *Neurology.* 38:583-6, 1988
24. Jambaqué, I, and Dulac, O: Syndrome frontal réversible et épilepsie chez un enfant de 8 ans. *Archives Française de Pédiatrie.* 46:525-9, 1989
25. Chevalier, H, Metz-Lutz, MN, and Segalowitz, SJ: Impulsivity and control of inhibition in benign focal childhood epilepsy. *Brain Cogn.* 43:86-90, 2000
26. Auclair, L, Jambaqué, I, Dulac, O, (et al): Deficit of preparatory attention in children with frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia.* 43:1701-12, 2005
27. Fuster, JM: Human neuropsychology in The prefrontal cortex, edited by JM Fuster. New York, Lippincott-Raven, 1997 p. 1500-84
28. Mateer, CA, and Williams, D: Effects of frontal lobe injury in childhood. *Developmental Neuropsychol.* 7:359-76, 1991
29. Aldenkamp, AP, De Krom, M, and Reijs, R: Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia.* 44 (suppl. 4):21-9, 2003
30. Prpic, I, Boban, M, Vlastic-Cievaric, I, (et al): Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. *Neurology.* 68:797-8, 2007

31. Williams, J, Sharp, G, Lange, B, (et al): The effects of seizure type, level of seizure control, and antiepileptic drugs on memory and attention skills in children with epilepsy. *Dev. Neuropsychol.* 12:241-53, 1996
32. Bennett-Levy, J, and Stores, G: The nature of cognitive dysfunction in school-children with epilepsy. *Acta. Neurol. Scand.* 66 (suppl. 99):79-82, 1984
33. Williams, J, Phillips, T, Griebel, ML, (et al): Patterns of memory performance in children with controlled epilepsy on the CVLT-C. *Child Neuropsychol.* 7:15-20, 2001
34. Aldenkamp, AP, and Arends, J: The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function. *Epilepsia.* 45: 54-63, 2004
35. Lendt, M, Helmstaedter, C, and Elger, CE: Pre- and postoperative neuropsychological profiles in children and adolescents with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 40:1543-1550, 1999
36. Tomikawa, M, Fukuda, M, Kameyama, S, (et al): Neuropsychological changes after surgical treatment for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 42:4-8, 2001
37. Smith, ML, Elliott, IM, and Lach L: Cognitive, psychosocial and family function one year after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 45: 650-60, 2004
38. Sturm, W, and Leclercq, M: La revalidation des troubles de l'attention, in *Traité de neuropsychologie clinique*, Tome II, edited by X Seron, M Van des Linden. Marseille, Solal, 2000 p. 36-80
39. Sturm, W, Willmes, K, Orgass, B, (et al): Do specific attention deficits need specific training? *Neuropsychol. Rehabil.* 9:81-103, 1997
40. Strache, W: Effectiveness of two modes of training to overcome deficits of concentration. *Int. J. Rehabil. Res.* 10:141-5, 1987

41. Gupta, A, and Naorem, T: Cognitive retraining in epilepsy. *Brain Inj.* 17:161-74, 2003
42. Engelberts, NH, Klein, M, Ader, HJ, (et al): The effectiveness of cognitive rehabilitation for attention deficits in focal seizures: a randomized controlled study. *Epilepsia* 43:587-96, 2002
43. Bulteau, C, Jambaqué, I, and Dellatolas, G: Epilepsy, cognitive abilities and education, in *Neuropsychology of childhood epilepsy*, edited by I Jambaqué, M Lassonde, O Dulac. New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2001 p. 269-74
44. Pascualicchio, TF, de Araujo Filho, GM, da Silva Noffs, MH, (et al): Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: A controlled study of 50 patients. *Epilepsy Behav.* 10:263-7, 2007
45. Williams, J, Phillips, T, Griebel, ML, (et al): Factors associated with academic achievement in children with controlled epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2:217-23, 2001
46. Welsh, MC, and Pennington, BF: Assessing frontal lobe functioning in children: views from developmental psychology. *Dev. Neuropsychol.* 4:199-230, 1988
47. Welsh, MC, Pennington, BF, and Grossier, DB: A normative-developmental study of executive function: a window on prefrontal function in children. *Dev. Neuropsychol.* 7: 131-49, 1991
48. Petrides, M, Alivisatos, B, Evans, AC, (et al): Dissociation of human mid-dorsal from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:873-7, 1993
49. Riva, D, Saletti, V, Nichelli, F, (et al): Neuropsychologic effects of frontal lobe epilepsy in children. *J. Child Neurol.* 17:661-7, 2002

50. Hernandez, MA, Sauerwein, HC, Jambaqué, I, (et al): Deficits in executive functions and motor coordination in children with frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 40: 384-400, 2002
51. Swartz, BE, Halgren, E, Simpkins, F, (et al): Primary or working memory in frontal lobe epilepsy: an FDG-PET study of dysfunctional zones. *Neurology*. 46:737-47, 1996
52. Igarashi, K, Oguni, H, Osawa, M, (et al): Wisconsin card sorting test in children with temporal lobe epilepsy. *Brain Dev*. 24: 174-8, 2002
53. Hermann, B, and Seidenberg, M: Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: effects of neocortical versus hippocampal pathology. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 6:809-19, 1995
54. Fritz, N, Glogau, S, Hoffmann, J, (et al): Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 6:373-81, 2005
55. Werz, MA, Schoenberg, MR, Meador, KJ, (et al): Subjective preference for lamotrigine or topiramate in healthy volunteers: relationship to cognitive and behavioural functioning. *Epilepsy Behav*. 8:181-91, 2006
56. Kockelmann, E, Elger, CE, Helmstaedter, C: Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 54:171-178. 2003
57. Sherman, EMS, Slick, DJ, and Eyrl, KL: Executive dysfunction is a significant predictor of poor quality of life in children with epilepsy. *Epilepsia*. 47:1936-42, 2006
58. Hoie, B, Mykletun, A, Waaler, PE, (et al): Executive functions and seizure-related factors in children with epilepsy in western Norway. *Dev. Med. Child Neurol*. 48:519-25, 2006

59. Risse, GL, Mercer, DK, Penovich, PE, (et al): Cognitive outcome in patients undergoing surgical resection of the frontal lobe. *Neurology*. 46:A213, 1996
60. Lendt, M, Gleissner, U, Helmstaedter, C, (et al): Neuropsychological outcome in children after frontal lobe epilepsy surgery, *Epilepsy Behav*. 3:51-59, 2002
61. Luria, AR: Restoration of function after brain injury. London, Pergamon Press, 1963
62. Evans, JJ, Emslie, H, and Wilson, BA: External cueing systems in the rehabilitation of executive impairments of action. *J. Int. Neuropsychol. Soc*. 4:399-408, 1998
63. Derouesné, J, Seron, X, and Lhermitte, F: Rééducation de patients atteints de lésions frontales. *Rev. Neurol*. 131: 677-89, 1975
64. Cicerone, KD, and Wood, JC: Planning disorder after closed head injury: A case study. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 68:111-115, 1987
65. Banich MT: Cognitive neuroscience and neuropsychology, 2nd Ed. Boston: Houghton Mifflin Company, 2004
66. Thompson, PJ, Corcoran, R: Everyday memory failures in people with epilepsy. *Epilepsia*. 33(Suppl 6):S18-20, 1992
67. Elliott, IM, Lach, LM, Smith, ML: "I just want to be normal". A qualitative study exploring how children and adolescents perceive the impact of intractable epilepsy on their quality of life. *Epilepsy Behav*. 7:664-678, 2005
68. Smith, ML, Elliott IM, Lach, LM. Memory outcome after pediatric epilepsy surgery: Objective and subjective perspectives. *Child Neuropsychol*, 2006, 12, 151-160.

69. Kadis, DS, Stollstorff, M, Elliott, I, (et al): Cognitive and psychological predictors of everyday memory in children with intractable epilepsy. *Epilepsy Behav.* 5:37-43, 2004
70. Nolan MA, Redoblado MA, Lah S, (et al): Memory function in childhood epilepsy syndromes. *J Paediatr Child Health.* 40:20-7, 2004
71. Beardsworth, ED, and Zaidel, DW: Memory for faces in epileptic children before and after brain surgery. *J. Clin. Exp. Neuropsych.* 16:589-596, 1994
72. Cohen, M. (1992). Auditory/verbal and visual/spatial memory in children with complex partial epilepsy of temporal lobe origin. *Brain Cogn.* 20:315-326, 1992
73. Fedio, P, and Mirsky, A: Selective intellectual deficits in children with temporal lobe or centrencephalic epilepsy. *Neuropsychologia.* 3:287-300, 1969
74. Jambaqué, I, Dellatolas, G, Dulac, O, (et al): Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy. *Neuropsychologia.* 31:1321-1337, 1993
75. Jambaqué I, Dellatolas G, Fohlen M, (et al): Memory functions following surgery for temporal lobe epilepsy in children. *Neuropsychologia* 45:2850-2862, 2007
76. Adams, CBT, Beardsworth, ED, Oxbury, SM, (et al): Temporal lobectomy in 44 children: Outcome of neuropsychological follow-up. *J. Epilepsy.* 3(Suppl.):157-168, 1999
77. Hershey, T, Craft, S, Glauser, TA, (et al): Short-term and long-term memory in early temporal lobe dysfunction. *Neuropsychology.* 12:52-64, 1998
78. Jovic-Jakubi, B, and Jovic, NJ: Verbal memory impairment in children with focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 9:432-9, 2006
79. Mabbott, DM, and Smith, ML: Material-specific memory in children with temporal and extra-temporal lobectomies. *Neuropsychologia.* 41:995-1007, 2003

80. Szabó, CA, Wyllie, E, Stanford, LD, (et al): Neuropsychological effect of temporal lobe resection in preadolescent children with epilepsy. *Epilepsia*. 39:814-819, 1998
81. Williams, J, Griebel, ML, and Dykman, RA: Neuropsychological patterns in pediatric epilepsy. *Seizure*. 7:223-228, 1998
82. Baxendale SA, van Paesschen W, Thompson PJ, (et al): The relationship between quantitative MRI and neuropsychological functioning in temporal lobe epilepsy: *Epilepsia*. 39:158-66, 1998
83. Smith, M.L., Stollstorff, M., Hoosen-Shakeel, S., (et al): The relationship of attention to memory in children with intractable epilepsy. *Epilepsia*, 42(Suppl. 7), 103, 2001
84. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, (et al): A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology* 52: 1338-1344, 1999.
85. Shulman, MB, and Barr, W. Treatment of memory disorders in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 3:830-834, 2002
86. Aldenkamp, AP and Vermeulen, J: Neuropsychological rehabilitation of memory function in epilepsy. *Neuropsychological Rehabil.* 1: 191-214, 1991
87. Fisher RS, Bortz JJ, Blum DE, (et al): A pilot study of donepezil for memory problems in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2:330-334, 2001.
88. Hamberger MJ, Palmese CA, Scarmeas N, (et al): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil to improve memory in epilepsy. *Epilepsia*. 48:1283-91. 2007
89. Gleissner, U, Kurthen, M, Sassen, R, (et al): Clinical and neuropsychological characteristics of pediatric epilepsy patients with atypical language dominance. *Epilepsy Behav.* 4:746-752, 2003

90. Blanchette, N, and Smith, ML: Language after temporal or frontal lobe surgery in children with epilepsy. *Brain Cogn.* 48:280-284, 2002
91. Chaix, Y, Laguitton, V, Lauwers-Cances, V, (et al): Reading abilities and cognitive functions of children with epilepsy: Influence of epileptic syndrome. *Brain Devel.* 28: 122-130, 2006
92. Kolk A, Beilmann A, Tomberg T, (et al): Neurocognitive development of children with congenital unilateral brain lesion and epilepsy. *Brain Dev.* 23:88-96, 2001
93. Monjauze, C, Tuller, L, Hommet, (et al): Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain Lang.* 92:300-308, 2005
94. Northcott, E, Connolly, AM, Berroya A, (et al): The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia.* 46:924-30, 2005
95. Riva, D, Vago, C, Franceschetti, S, (et al): Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 10:278-285, 2007
96. Papavasiliou, A, Mattheou, D, Bazigou, H, (et al): Written language skills in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 6:50-58, 2005
97. Staden, U, Isaacs, E, Boyd, SG, (et al): Language dysfunction in children with Rolandic epilepsy. *Neuropediatrics.* 29:242-8, 1998
98. Northcott, E, Connolly, AM, McIntyre, J, (et al): Longitudinal assessment of neuropsychologic and language function in children with benign rolandic epilepsy. *J. Child Neurol.* 21:518-22, 2006
99. Vanasse CM, Beland R, Carmant L, (et al): Impact of childhood epilepsy on reading and phonological abilities. *Epilepsy Behav.* 7: 288-296, 2005

100. Caplan, R, Siddarth, P, Bailey, CE, (et al): Thought disorder: A developmental disability in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav.* 8:726-735, 2006

101. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG et al. A multicenter randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia.* 41: 1167-1178, 2000

102. Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Sander JWAS. Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 69: 636-641, 2000

103. Fastenau, PS, Shen, J, Dunn, DW, (et al): Neuropsychological predictors of academic underachievement in pediatric epilepsy: moderating roles of demographic, seizure, and psychosocial variables. *Epilepsia.* 45:1261-72, 2004

104. Ostrom, KJ, Smeets-Schouten, A, Kruitwagen, CL, (et al): Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behavior in children with "epilepsy only"--a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics.* 112(6 Pt 1):1338-44, 2003

105. Ostrom, KJ, van Teeseling, H, Smeets-Schouten, A, (et al): Three to four years after diagnosis: cognition and behaviour in children with 'epilepsy only'. A prospective, controlled study. *Brain.* 128(Pt 7):1546-55, 2005

ANNEXE 6

**Article publié dans
Epilepsia
2006**

Lassonde, M, Sauerwein, HC, Gallagher, A, Thériault, M, Lepore, F. (2006).
Neuropsychology: Traditional and new methods of investigation. Epilepsia, 47 (suppl.
2) : 9-13.

Neuropsychology: Traditional and New Methods of Investigation

**Maryse Lassonde, Hannelore C. Sauerwein, Anne Gallagher, Martin Thériault and
Franco Lepore**

Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine and Centre de Recherche en
Neuropsychologie et Cognition, Département de Psychologie, Université de Montréal,
Montréal, Canada

Summary: The neuropsychological assessment is an integral part of the clinical investigation of patients suffering from epilepsy. The aim of the evaluation is to determine disease-related and treatment-related effects on cognition and behaviour in order to orient therapeutic interventions by taking into account the compensatory mechanisms that are available to the patient. Examples of the tests best illustrating the classical neuropsychological protocol are presented. Neuropsychology also plays an important role in the assessment of language lateralization in patients slated for epilepsy surgery. Traditionally, this has been achieved by means of the rather invasive Wada procedure. However, with the advent of new neuroimaging techniques this procedure is gradually being replaced by minimally- or non-invasive methods, such as fMRI, PET and optical imaging. In the present paper, we discuss some of the newer techniques that are available to the neuropsychologist for the study of the impact of epilepsy on cerebral functioning.

Address correspondence and reprint requests to Prof. Maryse Lassonde, Canada Research Chair in Developmental Neuropsychology, Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de Psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Qué., H3C 3J7, Canada, [REDACTED]

Traditional methods of investigation

The classical neuropsychological assessment is an essential part of the routine work-up and follow-up of an epileptic patient admitted to a clinical unit. The aim of the evaluation is to establish a profile of the patient's strengths and weaknesses in multiple domains in order to develop a comprehensive, individualized treatment plan. This is achieved by comparing the patient's performances on a variety of standardized tests and questionnaires (see table 1) to norms derived from the general population. The results are integrated with information about the patient's history, radiological and laboratory findings as well as observations during testing. The data derived from the assessment may be used to formulate a diagnosis and prognosis, to follow the evolution of the illness, to evaluate the efficacy of various therapeutic interventions, to guide the decision of the neurosurgeon with regard to the areas to be resected or spared and to help health care providers and educators to adjust their treatment program to the changing needs of the patient.

Historically, neuropsychology has evolved from a localization model of cerebral functioning by linking deficits in particular behaviour domains to a localized brain lesion. This role is still exercised by the neuropsychologist when it is important to localize a function or an anomaly. For instance, the neuropsychologist plays an important role in the assessment of language lateralization in patients slated for temporal lobe surgery. Traditionally, this has been achieved by means of the Wada procedure (Wada and Rassmussen, 1960), in which one hemisphere is temporarily anaesthetized by intracarotid injection of amobarbital. In the short period during which the anaesthetic is active, the patient is presented with a number of language tests (e.g., object naming, comprehension of commands, sentence repetition). Memory functions are also assessed by presenting objects and images to the patient. Encoding performance is then evaluated through an immediate recall during the procedure, followed by a delayed recall and a recognition test twenty minutes after the amobarbital effect has subsided. However, this method has several disadvantages. Apart from being highly invasive and uncomfortable, it requires the cooperation of the patient. This renders it difficult to obtain reliable results from young children and mentally-retarded patients. Furthermore, the results may be obscured

by a number of variables, such as shared language functions between the hemispheres, excessive agitation of the patient, insufficient inactivation or procedural factors (Loring et al, 1992). Finally, according to our experience, memory assessment is inconclusive in 40-50% of the patients in the paediatric population.

New methods of investigation

With the introduction of advanced imaging technology, new tools of investigation have become available to the neuropsychologist. These include functional magnetic resonance imaging (fMRI), positron emission tomography, (PET), optical imaging, magnetoencephalography (MEG), transcranial magnetic stimulation (TMS), event-related potentials (ERP) and high-density electrophysiology (HDE). These techniques are increasingly being used to complement or replace traditional methods of exploring brain functions in epileptic patients because they provide a more accurate portrayal of brain activation. In addition, they are noninvasive and require only minimal cooperation of the patient. They can therefore be safely used in adults and children.

Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI): fMRI allows to measure changes in regional blood flow while the patient is performing a task (e.g. moving a finger, reading words). The task-related activity results in an increased delivery of blood to the activated area which can be visualized as increased MR intensity. This technique is gradually replacing the Wada procedure in many epilepsy centers. Studies comparing fMRI and Wada results in the same patient have shown a high correlation (from 80% to 100%) between the two procedures when the experiments were either aimed at investigating language lateralization (e.g., Carpentier et al., 2001; Desmond et al, 1995; Gaillard et al., 2004; Hertz-Pannier et al., 1997) or assessing memory asymmetries (Golby et al., 2002; Killgore et al., 1999; Rabin et al., 2004). Some of the disadvantages of this technique are the length of time (up to 1 hour) the patient has to spend immobilized in the magnet. Sedation has to be frequently used in children, mentally-challenged or claustrophobic patients. Other disadvantages are the relatively poor temporal resolution and the high costs of the procedure. Furthermore, restriction of head and body movements imposes limits on the type of tasks that can be used.

Magnetoencephalography (MEG): MEG is a measure of the magnetic flux on the head surface associated with electrical currents in activated sets of neurons. High temporal and spatial resolution is making this technique a very useful tool in presurgical epilepsy assessment (for review see Knowlton and Shih, 2004). MEG has been shown to examine ictal and inter ictal focal spikes (e.g. Wolff et al., 2005), to localize the irritative zone in lesional (e.g. Stefan et al., 1990; Stefan et al., 1992) and nonlesional (e.g. Baumgartner et al., 2000) epilepsy surgery patients, to functionally map language areas (Breier et al., 2005) and to inform about cerebral reorganization before and after surgery (Breier et al., 2005; Pataria et al., 2004; Pataria et al., 2005). An excellent agreement is observed between MEG and invasive electrical recordings (e.g. Nakasoto et al., 1994; Otsubo et al., 1999;), cortical stimulation (e.g., Simos et al., 1999) and the Wada test (Bowyer et al., 2005; Hirata et al., 2004; Papanicolaou et al., 2004). However, to our knowledge no conclusive studies comparing memory localization data obtained with MEG and the Wada test have yet been conducted. Like fMRI, this technique requires the patients to be motionless for a certain period of time and to maintain their head in a confined space. Thus, it is difficult to use with young children and mentally-challenged or claustrophobic patients. Furthermore, MEG is reported to be less sensitive to deep and very small sources, such as hippocampal dipoles, than to superficial and larger generators (Pataria et al., 2002) although the latter statement remains a matter of debate. Nonetheless, it is generally agreed that combined EEG/MEG can be more sensitive and should allow a better precision in localizing sources than either technique alone (e.g. Knake et al., 2006). Finally, MEG requires very expensive equipment and specialized technicians to operate it and analyze the data. On account of this, very few epilepsy centers have access to this technology, which cannot be prescribed on a routine basis. A more recently developed technique that holds promise without presenting some of these disadvantages is optical imaging.

Optical imaging: Imaging of intrinsic optical signals (IOS) can be used as an alternative method for presurgical exploration of language lateralization (e.g., Kennan et al., 2002; Watanabe et al., 1998; Watson et al., 2004) and localization of the source of

epileptogenic activity (Haglund and Hochman, 2004). Like fMRI, optical imaging measures haemodynamic changes in relation to neural activity. These changes are reflected in the scattering and absorption rate of light directed by means of optical fibers through the skull and brain. The technique has the advantage of capturing both rapid and slow changes, reflecting spontaneous neural activity as well as changes in oxygenation in activated brain regions (Gratton et al, 1997). The method has good temporal and spatial resolution and bears no risks. The patient is comfortably seated in a chair and can move his/her head and body. Furthermore, the equipment is portable and the procedure is less costly than fMRI or PET. A slight disadvantage is the rather shallow penetration of the photons, which renders it more difficult to collect reliable data from patients with a full head of dark hair. We are currently testing the applicability of this technique in a paediatric patient population (Gallagher et al, under revision). Preliminary data obtained from surgical candidates reveal a perfect match between the results of IIOS and the Wada procedure.

High-density electrophysiology (HDE). HDE is a multi-channel, 'event-related' EEG, covering 32 to 256 skull locations, which is recorded while the subject passively attends to a stimulus (e.g., a sound) or performs a cognitive task. The technique allows to measure stimulus- or task-provoked changes in amplitude and latency of electrical activity generated by underlying neuron populations. The technique has an excellent temporal resolution (about 1 ms) but a poor spatial resolution. The procedure requires only a minimal collaboration of the subject. Furthermore, the application of a cap instead of individually placed electrodes reduces abrasive scrubbing of the skull and shortens the installation time. We have found that the EGI system is well tolerated by babies and young children (see figure 1).

HDE can be used in a variety of contexts, for instance in the maturational study of sensory systems (vision, audition and somesthesia; e.g. Lippé et al, 2006) as well as in the investigation of rather elaborate cognitive functions, such as voice recognition (Beauchemin et al, 2006). Another advantage of HDE is that the data can be subjected to a variety of analyses (e.g., spectral analysis, source analysis). For instance, coherence

analysis between different electrode sites can be performed to study cortical connectivity (Thatcher et al, 1986) whereas spectral analysis can give information regarding states of vigilance and attention. HDE can, however, be of limited use in some epileptic patients because of the abnormal EEG signals often encountered during inter-ictal periods.

CONCLUSION

The neuropsychological assessment retains its important role in establishing a cognitive profile of the epileptic patient. However with recent advances in neuroimaging technology, traditional methods of localization of functions are gradually being replaced by new, minimally- or noninvasive procedures. For example, fMRI, MEG and IIOS show a considerable agreement with the Wada procedure and make up for the invasive nature of this test. In addition to its clinical application, the imaging technology provides the neuropsychologist with new tools for the study of the brain mechanisms underlying various seizure disorders.

Every imaging technology has several advantages and limits which sometimes vary with the studied population. Optical imaging seems to be the more practical alternative to the Wada test in pediatric, mentally-challenged or claustrophobic patients. Furthermore, the combination of methods such as EEG and MEG appears to give better results than either technique alone. These factors have to be taken into account before developing research and clinical protocols. Obviously, more studies are required to confirm the reliability of data obtained with these new technologies, especially in the context of presurgical epilepsy evaluation.

REFERENCES

Baumgartner C, Pataria E, Lindinger G, Deecke L. Neuromagnetic recordings in temporal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2000; 17: 177-189.

Beauchemin M, De Beaumont L, Vannasing P, Turcotte A, Arcand C, Belin P, Lassonde M. Electrophysiological markers of voice familiarity. *European Journal of Neuroscience* 2006; 23: 3081-3086.

Bowyer SM, Fleming T, Greenwald ML, Moran JE, Mason KM, Weiland BJ, Smith BJ, Barkley GL, Tepley N. Magnetoencephalographic localization of the basal temporal language area. *Epilepsy and Behavior* 2005; 6(2): 229-234.

Breier JJ, Castillo EM, Simos PG, Billingsley-Marshall RL, Pataria E, Sarkari S, Wheless JW, Papanicolaou AC. Atypical language representation in patients with chronic seizure disorder and achievement deficits with magnetoencephalography. *Epilepsia* 2005; 46(4): 540-548.

Carpentier A, Pugh K R, Westervelt M, Studhole C, Skrinjar O, Thompson JL, Spencer DD, Constable RT. Functional MRI of language processing: dependence on input modality and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001, 42, 1241-1254.

Desmond JE, Sum JM, Wagner AD, Demb JB, Shear PK, Glover GH, Gabrieli JD, Morrell MJ. Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain* 1995; 118 (Pt 6):1411-1419.

Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, McKinney C, Papero PH, Weinstein S, Conry J, Pearl PL, Sachs B, Sato S, Vezina LG, Frattali C, Theodore WH. fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology* 2004; 63(8): 1403-8.

Gallagher A, Thériault M, Maclin E, Low K, Gratton G, Fabiani M, Gagnon L, Valois K, Rouleau I, Lepore F, Beland R, Lassonde M. Language mapping using near-infrared spectroscopy (NIRS) in young epileptic patients (under revision).

Golby AJ, Poldrack RA, Illes J, Chen D, Desmond JE, Gabriele JDE. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia* 2002, 43(8): 855-863.

Gratton G, Fabiani M, Corballis PM, Hood DC, Goodman-Wood MR, Hirsch J, Kim K, Friedman D, Gratton E. Fast and localized event-related optical signals (EROS) in the human occipital cortex: comparisons with visual evoked potentials and fMRI. *Neuroimage* 1997;6(3):168-180.

Haglund MM, Hochman DW. Optical imaging of epileptiform activity in human neocortex. *Epilepsia* 2004;45 (suppl 4):43-47.

Hert-Pannier L, Gaillard WD, Mott SH, Cuenod CA, Bookheimer SY, Weinstein S, Conry J, Papero PH, Schiff SJ, Le Bihan D, Theodore WH. Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: A preliminary study. *Neurology* 1997; 48(4): 1003-1012.

Hirata M, Kato A, Taniguchi M, Saitoh Y, Ninomiya H, Ihara A, Kishima H, Oshino S, Baba T, Yorifugi S, Yoshimine T. Determination of language dominance with synthetic aperture magnetometry: comparison with the Wada test. *Neuroimage* 2004; 23: 46-53.

Kennan RP, Kim D, Maki A, Koizumi H, Constable RT. Non-invasive assessment of language lateralization by transcranial near infrared optical topography and functional MRI. *Human Brain Mapping* 2002; 16: 183-189.

Killgore WDS, Glosser G, Casasanto DJ, French JA, Alsop DC, Detre JA. Functional MRI and the Wada test provide complementary information for predicting post-operative seizure control. *Seizure* 1999; 8: 450-455.

Knake S et al. The value of multichannel MEG and EEG in the presurgical evaluation of 70 epilepsy patients. *Epilepsy Research* 2006; 69(1): 80-86.

Knowlton RC, Shih J. Magnetoencephalography in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(Suppl. 4): 61-71.

Lippe S, Roy MS, Perchet C, Lassonde M. Electrophysiological Markers of Visuocortical Development. *Cerebral Cortex* 2006; (in press).

Loring DW, Meador KJ, Lee GP. Criteria and validity issues in Wada assessment. In: Benett T, ed. *The neuropsychology of epilepsy*. New York: Plenum Press, 1992; 233-245.

Nakasoto N, Levesque MF, Barth DS, Baumgartner C, Rogers RL, Sutherling WW. Comparisons of MEG, EEG and ECoG source localization in neocortical partial epilepsy in humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1994;91:171-178.

Otsubo H, Sharma R, Elliott I, Holowka S, Rutka JT, Snead OC III. Confirmation of two magnetoencephalographic epileptic foci by invasive monitoring from subdural electrodes in an adolescent with right frontocentral epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 608-613.

Papanicolaou AC, Simos PG, Castillo EM, Breier JI, Sarkari S, Patariaia E, Billingsley RL, Buchanan S, Wheless J, Maggio V, Maggio WW. Magnetoencephalography: a noninvasive alternative to the Wada procedure. *Journal of Neurosurgery* 2004; 100(5): 867-876.

Patariaia E, Baumgartner JE, Lindinger G, Deecke L. Magnetoencephalography in presurgical epilepsy evaluation. *Neurosurgical Review* 2004; 62(6): 943-948.

Patariaia E, Billingsley-Marshall RL, Castillo EM, Breier JI, Simos PG, Sarkari S, Fitzgerald M, Clear T, Papanicolaou AC. Organization of receptive language-specific cortex before and after left temporal lobectomy. *Epilepsy and behavior* 2005; 6(2): 229-234.

Patariaia E, Simos PG, Castillo EM, Billingsley RL, Sarkari S, Wheless JW, Maggio V, Maggio W, Baumgartner JE, Swank PR, Breier JI, Papanicolaou AC. Does magnetoencephalography add to scalp video-EEG as a diagnostic tool in epilepsy surgery? *Neurology* 2004; 62(6): 943-948.

Rabin ML, Narayan VM, Kimberg DY, Casasanto DJ, Glosser G, Tracy JI, French JA, Sperling MR, Detre JA. How close is fMRI to providing the memory component of the Wada test? *Current Literature in Clinical Science* 2005; 5(5): 184-186.

Simos PG, Papanicolaou AC, Breier JI, Wheless JW, Constantinou JE, Gormley WB, Maggio WW. Localization of language specific cortex by using magnetic source imaging and electrical stimulation mapping. *Journal of Neurosurgery* 1999; 91: 787-796.

Stefan H, Schneider S, Abraham-Fuchs K, Bauer J, Feistel H, Pawlik G, Neubauer U, Röhrlein G, Huk WJ. Magnetic source localization in focal epilepsy. *Brain* 1990; 113: 1347-1359.

Stefan H, Schneider S, Feistel H, Pawlik G, Schüller P, Abraham-Fuchs K, Schlegel T, Neubauer U, Huk WJ. Ictal and interictal activity in partial epilepsy recorded with multichannel magnetoencephalography: correlation of electroencephalography / electrocorticography, magnetic resonance imaging, single photon emission computed

tomography, and positron emission tomography findings. *Epilepsia* 1992; 33: 874-887.

Thatcher RW, Krause PJ, Hrybyk M. Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalography in Clinical Neurophysiology* 1986;64(2):123-143.

Wada J, Rassmussen T. Intracortical injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. Experimental and clinical observations. *Journal of Neurosurgery* 1960; 17: 266-82.

Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, Takashiro K, Yamashita Y, Koizumi H, Mayanagi Y. Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopy mapping. *Neuroscience Letters* 1998; 256: 49-52.

Watson NF, Dodrill C, Farrell D, Holmes MD, Miller JW. Determination of language dominance with near-infrared spectroscopy: comparison with the intracarotid amobarbital procedure. *Seizure* 2004; 13: 399-402.

Wolff M, Weiskopf N, Serra E, Preissl H, Birbaumer N, Kraegeloh-Mann I. *Epilepsia* 2005; 46(10): 1661-1667.

Figure Legends

Figure 1. Results of optical imaging during performance of a verbal fluency test showing selective activation in the Broca region of a child in whom left hemispheric dominance for speech was confirmed by the Wada procedure.

Figure 2. Multi-channel EEG recording in a baby and a young child using the Electrical Geodesic Inc. (EGI) system currently employed in our laboratory.

Table 1. Functions tested and examples of tests used in the neuropsychological assessment of epileptic patients.

| Functions | Tests |
|--|--|
| History taking and observation | Interview: case history questionnaire Developmental questionnaire |
| Sensory Functions Audition, vision, touch | Sensory-Perceptual Exam (Halstead-Reitan) Simple and double stimulation |
| Motor functions Dexterity, coordination Speed and flexibility | Finger Tapping Test Purdue Pegboard or Grooved Pegboard Thurstone's Uni-and Bimanual Coordination Test |
| Perceptuo-motor functions | Beery Visuo-Motor Integration Test, Block Design Rey-Osterrieth Complex Figure (copy) |
| Psychomotor development, Intelligence verbal and visuo-spatial reasoning | Griffith or Bayley Developmental Scales Wechsler Intelligences Scales for Children or Adults (WPPSI, WISC, WAIS), Stanford-Binet |
| Attention Auditory and visual Working memory | Digit Span, Corsi, Mesulam, Concentration Endurance Test (D2 test) Auditory Continues Performance Test |
| Memory and Learning Verbal: word lists, story recall Visual: faces, patterns | Wechsler Memory Scales for Children and Adults (CMS, WMS): Verbal learning tests (e.g., CVLT) Rey-Osterrieth Complex Figure (memory) |
| Language Expressive: sentence construction, word knowledge Receptive: comprehension Written: reading, spelling | Observation Boston Naming Test Token Test, Instructions (NEPSY) Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT) Wide Range Individual Achievement Test (WIAT) |
| Numerical Operations : -oral - written | Subtests of various intelligence scales WIAT, Woodcock-Johnson Achievement Battery |
| Executive functions Organisation and planning ability Mental flexibility | Rey-Osterrieth Complex Figure (copy) Tower of London, Mazes Wisconsin Card Sorting Test, Fluency Tests |

| | |
|--------------------------|---|
| Personality | Rorschach, Thematic Apperception Test for Children or Adults, Roberts Apperception Test for Children, SCL-90R |
| Affective state | Beck Depression Inventory, Hamilton Anxiety Scale, Toronto Alexithymia Scale |
| Social adjustment | Vineland Adaptative Behavior Scales Achenbach Child Behavior Check List (CBCL) |
| Quality of life | Quality of Life in Epilepsy questionnaires QOLIE-31, QOLIE-AD-48) |

Figure 1

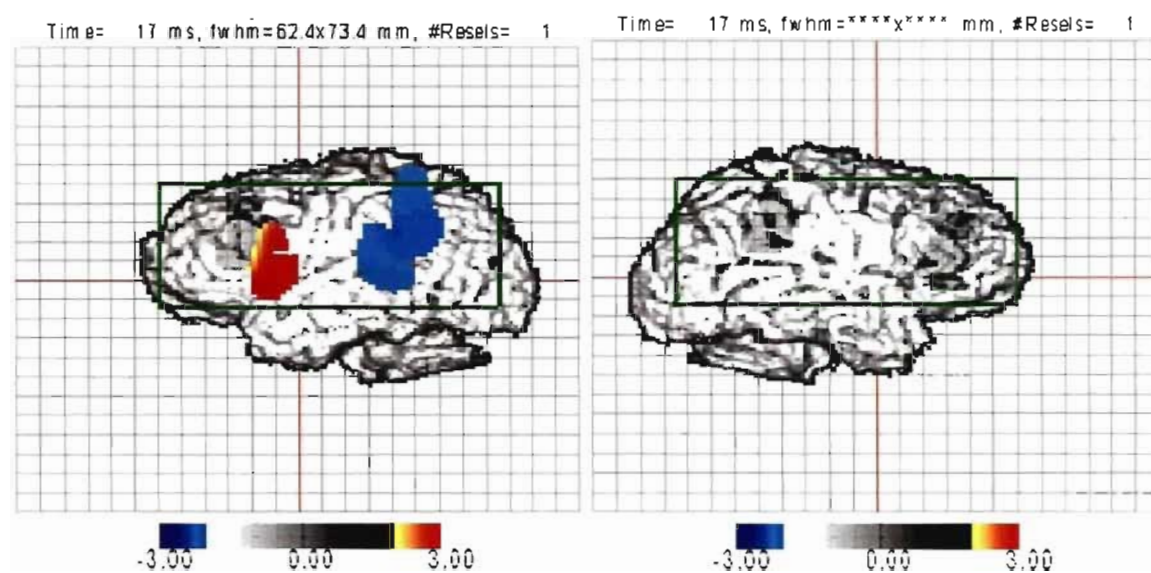


Figure 2

